

Review



מגזין מכון תנובה למחקר

גיליון 36 מאי 2012

מחלת ההשמנה
כמחלה של רקמות
ותאי שומן ולא של
משקל

ד"ר דרור דיקר

רקמת השומן כאיבר
אנדוקריני

ד"ר גלינה שנקרמן

האם למזון יש השפעה
מבדלת על הרכב
רקמות שומן הגוף?

פרופ' איריס שי

להניע את השומן -
השפעת פעילות גופנית
על רקמת השומן

אסף בוך

השפעת רקמת השומן
על העצם

פרופ' צופיה איש-שלום





מחלת ההשמנה כמחלה של רקמות ותאי שומן ולא של משקל	3
ד"ר דרור דיקר	
רקמת השומן כאיבר אנדוקריני	6
ד"ר גלינה שנקרמן	
האם למזון יש השפעה מبدלת על הרכב רקמות שומן הגוף?	10
פרופ' איריס שי	
להניע את השומן - השפעת פעילות גופנית על רקמת השומן	14
אסף בוך	
השפעת רקמת השומן על העצם	18
פרופ' צופיה איש-שלום	
תיאור מקרה	22
מפגש מקצועי מכון תנובה למחקר	23

כשמסתכלים על המדע בפרספקטיבה של כמה עשרות שנים, מרתק לראות כיצד אמיתות ועובדות מפנות את מקומן לידע החדש. ולאו דוקא שהידע החדש סותר את זה שקדם לו, הוא פשוט מעמיק ומדייק אותו.

גם בתחום ההשמנה והקשר שלה למחלות מטבוליות נעשתה דרך מדהימה. החל מההבנה שיש קשר בין עודף משקל והשמנה לבין מחלות מטבוליות, ועד היום שהידע מאפשר לנו להבין את המנגנונים והמתווכים בין רקמת השומן לבין תהליכים מטבוליים. עד לא מזמן היה ה-BMI הממדד המקובל ביותר להערכה של השמנה, גם ברמה הקלינית וגם במחקר. פיזור השומן היה נדבך נוסף שבא לומר כי יש משמעות מטבולית למיקום ריכוז השומן, כך נטבעו המונחים מבנה גוף "תפוח" ומבנה גוף "אגס".

כך, מתפתח המחקר ומגלה "שכבות ידע" נוספות עד להבנה שגם בשומן הבטני יש שתי שכבות, ועוד יותר מכך, עד למקום שבו אנו נמצאים היום, בו מסתבר שגם רקמת השומן התת עורית מחולקת לשתיים, שתי רקמות שומניות שאינן השומן העמוק, אשר "מתנהגות" באופן שונה לחלוטין מבחינה מטבולית.

סביר להניח שבעוד מספר שנים נדע אף הרבה יותר, והכי חשוב, מעבר ליכולת שלנו להבין את רקמת השומן על פרטיה סגולותיה וחלקיה... נקווה שיהיו לנו יותר כלים למנוע את ההשמנה ולטפל בה ביעילות יתרה.

בגליון 36 של מגזין Review בחרנו לתת במה לידע הרב המצוי היום בידי המדע והרפואה לגבי רקמת השומן: רקמת השומן כאיבר אנדוקריני, ויחסי הגומלין שבין אורח החיים לבין רקמות השומן כפי שהן "מפולחות" כיום. אין ספק כי זוהי תחילתו של פרק משמעותי בתחום המטבוליזם.

קריאה מהנה

טליה לביא
עורכת ראשית

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

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

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

Review

מגזין מכון תנובה למחקר



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



מחלת ההשמנה כמחלה של רקמות ותאי שומן ולא של משקל

ד"ר דרור דיקר

מנהל מחלקה פנימית ד' והמרכז הרב תחומי לטיפול בעודף משקל, בית חולים השרון - מרכז רפואי רבין

למחלת ההשמנה פנים רבות, הבאות לידי ביטוי על רקע תפקוד רקמת ותאי השומן.

אנו מתחילים להבין את החשיבות של פיזור רקמת השומן באזורים שונים, תוך הכרה כי גם רקמת השומן השטחית העמוקה, שנחשבה בעבר כרקמה פחות חולנית הינה בעלת תרומה לתחלואה קרדיו-מטבולית, ומתחילים להבין את תפקוד תאי השומן במצבי עודף או חוסר תזונתי ואת התקשורת בינם לבין תאי הדלקת.

לפיכך, הנגזרת של תובנות אלו צריכה להביא אותנו לטיפול מותאם אישית בכל נבדק המבטא השמנה, שכן יהיו נבדקים אשר השמנתם אינה מלווה באי ספיקת תאי שומן ובתפקוד תקין של רקמת השומן, ויהיו נבדקים שבהם משקלם התואם ילווה בתפקוד לקוי של רקמת השומן ותחלואה קרדיו-מטבולית. אשר על כן, הגישה להשמנה צריכה להיגזר מתקניות תפקוד רקמת השומן ולא משקל הגוף הנאמד ב-BMI.

עיצוב מחדש של רקמת השומן - תהליך בריא או חולי?

מזה שנים רבות תאי השומן נחשבו לתאים "לא פעילים" - אינרטים, שתפקידם הפיסיולוגי היה כעין מחסן: לאגור שומן במצבי שובע ולשחררו במצבי רעב.

היום ברור כי תאי השומן, מעבר לתפקידם בשמירה על המאזן האנרגטי של הגוף, הנם תאים אנדוקריניים פעילים המפרישים הורמונים, ציטוקינים, פקטורים ואזואקטיביים ופפטידים נוספים. לכן עליה באגירת שומן (ADIPOSIT) הנה בעלת השלכות על טווח רחב של גורמי סיכון קרדיו-מטבוליים רבים כולל סוכרת.

רקמת השומן יכולה להגיב במהירות למצבי חסר או עודף תזונתיים על ידי היפרטרופיה או היפרפלזיה של תאי השומן, ובכך למלא את יעודה בשמירה על שיווי המשקל האנרגטי של הגוף.

עיצוב מחדש (REMODELING) של רקמת השומן הינו תהליך

רציף, אשר מואץ באופן חולני במצב של השמנה ומוביל להפחתה בייצור של כלי דם חדשים, האצה של ייצור מטריקס חוץ תאי, הגברה בהסגרת תאים המשתתפים בתגובה האימונית והאצת תהליכי דלקת. יחד עם זאת לא כל הגדלת רקמת שומן מלווה בתהליכים חולניים אלו כפי שמבטא נבדקים "שמנים בריאים מטבולית" אשר בהם הגדלת רקמת השומן אינה מבטאת עמידות לאינסולין או תהליכים דלקתיים אחרים הקשורים לרעילות השומן (1).

תובנות מחקריות רבות קושרות את הגדלת רקמת השומן המביאה להיפוקסיה, נמק, הסגנת מאקרופאגים תאי דלקת ופיברוזיס כהסבר לתגובה חולנית של עיצוב רקמת שומן. תובנות אלו נסקרות מצוין במאמרו של SHERER (2), ובקצרה אנו מתארים התרחבות בריאה של רקמת שומן על ידי גיוס תאי אב של תאי שומן, המתמיינים לתאי שומן קטנים יחד עם גיוס תאי משתית ביחס תואם ותקין לתאי השומן, תוך יצירת אספקת דם תואמת לרקמה השומן המתרחבת ותגובה דלקתית בעוצמה נמוכה.

בניגוד לתהליך בריא זה, התרחבות חולנית של רקמת שומן





השמנה (8) ולפיכך ישנה מחשבה כי עודף תאי שומן בטני עמוק מוביל להגברת תהליכי דלקת המובילים לסוכרת סוג 2 ומחלות לב וכלי דם.

תהליך פירוק תאי השומן המתרחש ברקמת השומן גורם לייצורם של טריגליצרידים וחומצות שומן חופשיות. השמנה בטנית עמוקה ידועה כתורמת בצורה משמעותית לרמות חומצות השומן החופשיות הנמדדות בדם הפורטלי (11). הקרבה האנטומית שבין רקמת השומן העמוקה לבין הכבד דרך הוריד הפורטלי גורמת לכבד להיות חשוף לרמות מוגברות של חומצות שומן חופשיות, אף מעבר לרמה הנמדדת בדם הפריפרי (12,13). מחקר שבוצע לאחרונה הדגים כי תרומתו של תהליך פירוק תאי השומן, המבוצע במערכת הניקוז הספלנכנית, לרמות חומצות השומן הכבדיות משתנה בין 10% ל-50%. הרמה גבוהה יותר בנשים ובגברים, הסובלים מהשמנה בטנית עמוקה (14).

בכבד חומצות השומן החופשיות מפחיתות קישור לאינסולין ומפחיתות פירוק של אינסולין (15). תהליכים אלו גורמים לעליה בתגודת לאינסולין, ולכן בהמשך לעליה ביצור הסוכר בכבד ולרמות אינסולין גבוהות (16).

עליה בכמות החומצות השומן החופשיות במחזור הדם הפריפרי הנה בעלת השפעה מרעה דומה על הלב. במצב נורמלי חשיפה מוגברת חדה של תאי הבטא בלב לב לרמות מוגברות של חומצות שומן חופשיות גורמת לעליה בהפרשת אינסולין. חשיפה כרונית לרמות מוגברות של חומצות שומן חופשיות גורמת לאפקט ההפוך ולדיכוי הפרשתו של האינסולין (17,18).

בנוסף, חומצות השומן החופשיות משפיעות על תהליכי חילוף החומרים של השומן המתרחשים בכבד, על ידי עידוד ייצורו של החלקיק השומני העשיר בטריגליצרידים (VLDL) הגורם לעליה בריכוז ה-LDL בדם וירידה בריכוז ה-HDL בדם (16,19,20). לכך עליה בריכוזן של חומצות שומן חופשיות, בעיקר כאלו המיוצרות ברקמת העמוקה, משפיעה בצורה משמעותית על הסיכון להתפתחות עמידות לאינסולין, סוכרת ומחלה קרדיו-מטבולית.

השמנה בטנית עמוקה - אדיפוקינים ודלקת

ייצור של סמנים דלקתיים כגון TNF- α ו-IL-6 מוגבר ברקמת השומן הבטני העמוק בהשוואה לרקמת השומן התת עורי. גורמים אלו, כמו גם גורמים מעוררי דלקת אחרים, כגון C-REACTIVE PROTEIN (CRP) מצויים בקשר ישיר עם סוכרת סוג 2, מחלות לב וכלי דם ודלקת במחקרים מרובים (21). נמצא קשר ישיר בין רמות של CRP (ולעיתים אף IL-6 ו-TNF- α) ומדידות של עמידות לאינסולין, היקף מותנים ורמות טריגליצרידים בדם, בעוד שקשר הפוך נמצא בין סמנים דלקתיים לבין רמות כולסטרול ה-HDL (21). התפקיד החשוב של תהליך הדלקתי בפתופיזיולוגיה של תהליך הטרשת נמצא במחקרים שהדגימו, כי מינון גבוה של טיפול באספירין יכול לשפר עמידות לסוכר (22).

בנוסף, רקמת השומן הוכחה כמפרישה אדיפונקטין. אדיפונקטין זוהה לראשונה באמצע שנות ה-90 במהלך סקירה מולקולרית שמטרתה חיפוש חלבונים העולים בביטויים בזמן התמיינות רקמת השומן (ADYPOCYTE DIFFERENTIATION). בניגוד לאדיפוקינים אחרים, רמתו של אדיפונקטין מופחתת באנשים הסובלים מהשמנה, סוכרת סוג 2 ומחלות כלי הדם הכליליים (25-23). לאחרונה תואר כי האדיפונקטין משפיע דווקא לכיוון נוגד הטרשת על ידי הפחתת ביטוי מולקולות הצמחה על ידי אנדותל

מתבססת על התרחבות מהירה של הרקמה על ידי הגדלת תאי השומן הקיימים כבר ברקמה, הסנה מרובה של מאקרופאגים, התפתחות ירודה של כלי דם והיפוקסיה ופירוסי משמעותי של הרקמה. תהליך חולני זה מביא לתהליך דלקתי כרוני ולעמידות לאינסולין.

יחד עם תובנה זו וכהשלמה לה, מתבססת לאחרונה ההכרה כי מידת הקשר בין גורמי הסיכון לתחלואה קרדיו-מטבולית וסוכרת אינה תלויה במידת אגירת שומן באופן כולל, אלא קשורה יותר לפיזור ותפקוד תאי השומן ברקמות שונות. נגזרת של תובנה זו הינה הממצאים המפתיעים ממחקר ה-SOS שפורסם לאחרונה, המדגימים כי ההפחתה של כ-50% בתמותה הקרדיוסקולרית במעקב 18 שנה לאחר ניתוחים בריאטריים לא הייתה קשורה למידת מסת גוף (BMI) התחלתית או למידת הפחתת המשקל לאורך המעקב, אלא דווקא לרמות האינסולין. ממצא הבא לחזק את ההנחה כי מחלת ההשמנה אינה קשורה למספר הקילוגרמים אלא לתפקוד ולפיזור רקמת ותאי השומן (3-4).

רקמות השומן בגוף

מאז תיאורו של VAGUE ב-1950 הוצעו מספר חלוקות של מידת פיזור השומן על מנת לקשר בין רקמת השומן לתחלואה, הנחקרת והמבוססת הינה החלוקה הראשונית בין רקמת השומן העמוקה הויסצרלית המקיפה את איברי הבטן ומוגבלת על ידי הפריטונאום ורקמת השומן השטחית התת עורית. קיים הבדל משמעותי מבחינה תפקודית בין שתי תת אוכלוסיות אלו של תאי השומן בגופנו (5). החדרה של טריגליצרידים לתוך תא השומן כמו גם זירוז פרוק השומן בתגובה לאותות ממערכת העצבים הסימפטטית הנם שני תהליכים הפעילים ביתר ברקמת השומן העמוקה לעומת רקמת השומן התת עורית. שני תהליכים מוגברים אלו משקפים חילוף חומרים פעיל יותר של פירוק והרכבה של שומנים (HIGH LIPID TURNOVER) ברקמת השומן העמוקה (6). נמצא כי תאי השומן העמוקים נוטים להיות עמידים יותר לאינסולין בהשוואה לתאי השומן התת עוריים, כאשר בוחנים את ההשפעה האנטי-ליפוליתית של האינסולין (6). בנוסף קיימת שונות ברקמות אלו מבחינת יכולות הייצור של אדיפוקינים. רקמת השומן העמוקה מפרישה רמות גבוהות יותר של אדיפוקינים שביניהם אינטרלוקין 6 (IL-6) ו-PAI-1 (PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1) וככל הנראה אף רמות מופחתות של אדיפונקטין. אדיפוקינים אלו פעילים מאוד מבחינת תהליכים ביולוגיים בגוף ומשפיעים בעיקר על תהליכי חילוף החומרים של שומנים וסוכרים בגופנו. אדיפוקינים אחרים מפעילים את תאי האנדוהל של כלי הדם וגורמים לחדירה פעילה של תאים מונוציטים דרך תאי האנדוהל אל רקמת השומן (7). בצורה כזו ניתן להסביר את הקשר ההדוק הקיים בין עליה בכמות רקמת השומן לדלקתיות ותחלואה מוגברת בגוף.

אדיפוקינים, חומצות שומן חופשיות וסיבוכי ההשמנה הבטנית

השמנה בטנית עמוקה נמצאת בקשר קליני לסוכרת סוג 2 ולמחלת כלי הדם הכליליים. לאחרונה מצטבר מידע רב בספרות הרפואית, המציע הסבר פתופיזיולוגי לקשר נסיבתי זה: ככל הנראה הפרשתם של אדיפוקינים וחומצות שומן חופשיות מרקמת השומן העמוקה הם הגורמים לתחלואות נלוות אלו.

דלקת הנה מרכיב חשוב בהתפתחות של סוכרת ומחלת כלי דם טרשתית (9). נמצא כי ייצורם והפרשתם של אדיפוקינים מעודדי דלקת שונים כגון IL-6 מוגברת בחולים הסובלים ממשקל יתר או

ההפחתה של כ-50% בתמותה הקרדיוסקולרית במעקב 18 שנה לאחר ניתוחים בריאטריים לא הייתה קשורה למידת מסת גוף (BMI) התחלתית או למידת הפחתת המשקל לאורך המעקב, אלא דווקא לרמות האינסולין. ממצא הבא לחזק את ההנחה כי מחלת ההשמנה אינה קשורה למספר הקילוגרמים אלא לתפקוד ולפיזור רקמת ותאי השומן



כלי הדם (23,25), הפחתת הפיכתם של המאקרופאגים לתאי קצף (26), והפחתה בשגשוג ובנדידה של תאי השריר החלק (27). אדיפונקטין מעלה את הרגישות לאינסולין במנגנון שמערב עליה בחמצון חומצות השומן החופשיות על ידי הכבד ושריר השלד (28-30), ירידה בייצור הסוכר על ידי הכבד (31) ועליה בצריכת הסוכר על ידי השריר (29,30). לפיכך, ככל שרמתו של אדיפונקטין גבוהה, כך רמת התחלואה הקרדיו-מטבולית נמוכה, מאידך השמנה בטנית עמוקה מפחיתה את רמת האדיפונקטין, וכך מאיצה את תהליכי החולי הקרדיו-מטבולי.

השמנה בטנית עמוקה, דיסליפידמיה ועמידות לאינסולין

קשרי הגומלין שבין השמנה בטנית עמוקה, הפרעות בשומני הדם ועמידות לאינסולין נחקרה לאחרונה במספר מחקרים קליניים. באחד ממחקרים אלו רמות הסוכר בדם נמצאו זהות בפרטים שסבלו מהשמנה, ללא קשר למידת ההשמנה הבטנית שלהם, אך רמות גבוהות יותר של אינסולין נדרשו בכדי לשמור על רמות הסוכר בדם (32). הנפח של רקמת השומן הבטנית העמוקה, אך לא תכולת השומן הכללית בגוף או כמות השומן התת עורי, היא שנמצאה כמשפיעה על מידת העמידות לאינסולין בגברים בריאים (33). בגברים בריאים עם היקף מותניים מעל 100 ס"מ נמדדו רמות מוגברות יותר של אינסולין בהשוואה לגברים בריאים עם היקף מותניים פחות מ-100 ס"מ (34). הנוכחות של היקף מותניים מוגבר וגורמי סיכון נוספים למחלת לב כלילית מזהה תת אוכלוסייה עם סיכון מוגבר במיוחד לפתח מחלת לב כלילית בעתיד. מחקר על 185 גברים בריאים ניסה להדגים את הקשר שבין מדד היקף המותניים, רמות הטריגליצרידים בדם ונוכחות של הטריאדה הטרשתית: רמות אינסולין גבוהות, רמות מוגברות של APO-B ורמות מוגברות של LDL (34). בקרב גברים עם היקף מותניים מעל 90 ס"מ ומתחת ל-100 ס"מ רק 12% מהנבדקים עם רמות טריגליצרידים מתחת ל-177 מ"ג/דצ"ל סבלו מהטריאדה הטרשתית, בהשוואה ל-83% מנחקרים עם רמות טריגליצרידים מעל 177 מ"ג/דצ"ל.

מכלל האמור לעיל מובן כי סוכרת סוג 2 מתרחשת כפועל יוצא של 2 תהליכים חולניים: האחד כשל של תאי בטא בבלב להפריש אינסולין והשני עמידות לאינסולין.

שני הכשלים עלולים לנבוע מאי ספיקת תאי השומן הבטני העמוק כפי שהוסבר לעיל, ולפיכך הצטברות חולנית של תאי שומן אלו והגדלת רקמה זו כתוצאה של צריכת קלוריות עודפות, עלולה להוביל להתפתחות סוכרת. מבסיס פתופיזיולוגי זה נקל להבין את הקשר האפידמיולוגי בין מוגפת ההשמנה למגפת הסוכרת כמגפות תאומות.

רקמת שומן תת עורית

בעוד שרקמת השומן העמוקה הוכרה במחקרים רבים כגורם סיכון עצמאי לתחלואה קרדיוסקולרית, הרי שהערכת הקשר בין הצטברות רקמת השומן התת עורית לתחלואה תלויה השמנה אינו מבוסס דיו ואף נמצאו ממצאים סותרים במחקרים שונים. לאחרונה התבססה ההבנה כי רקמת השומן התת עורית אינה אחידה ואף היא מחולקת לשני מדורים. האחד מהעור ועד לפסיה ע"ש סקרפה והיא מכונה השכבה התת עורית השטחית (sSAT) והשניה מפסיה זו ועד השומן הפרהפריטונאלי ומכונה השכבה התת עורית העמוקה (40) (dSAT). נמצא כי שתי השכבות שונות מבחינה אנטומית והיסטולוגית.

מחקר היסטולוגי ראשוני שפורסם לאחרונה מצא, כי ניתן לאפיין 3 סוגים של רקמות שומן לבנות תת עוריות: DEPOSIT WHITE ADIPOSE TISSUE אשר נמצאת באזורים שסביב הטבור. תאי השומן הינם גדולים (כ-95 מיקרומילימטר), צמודים זה לזה בצורה הדוקה עם רקמת קולגן מבודדת ודקה, ומיעוט כלי דם וסיבי קולגן.

STRUCTURAL WHITE ADIPOSE TISSUE נמצאת באזורים מוגבלים יותר כגון ירכיים, זרועות, טרוכנטרים וסופראפוביים. גודל התאים הממוצע קטן יותר (כ-81 מיקרומילימטר). בשכבה זו נמצא מבנה דמוי "סל", הבנוי מסיבי קולגן העוטף את תאי השומן. שכבה זו עשירה יותר בסיבי קולגן וכלי הדם בה מפותחים יותר. בשכבה זו נמצאו מספר מאקרופאגים.

FIBROUS WHITE ADIPOSE TISSUE נמצאת באזורים בהם מופעל מתח מכני רב. תאי השומן קטנים ועטופים ברקמת משתית (STROMA) עבה (41).

הסברים אנטומיים והיסטולוגיים אלו נותנים בסיס להשערה, כי לרקמת השומן התת עורית העמוקה יש תפקיד במחלת ההשמנה, עמידות לאינסולין והגברת הליפוליה (42-43).

הוכחה נוספת לתפקיד ולתרומת החולי השונה של שתי רקמות אלו פורסם בימים אלו ע"י גולן, רודיך שי וחבריהם. במחקר זה נמצא כי פיזור שומן רב יותר בשכבה התת עורית השטחית בחולים סוכרתיים, הוביל לרמות נמוכות יותר של המוגלובין מסוכר, רמה נמוכה יותר של ערכי לחץ דם במשך היום ורמה מוגברת של HDL. לעומת ממצאים אלו פיזור רב יותר של שומן בשכבה התת עורית העמוקה הוביל לרמה מוגברת של המוגלובין מסוכר ושונות ירודה יותר בדופק הלב (44).

מכלול עובדות אלו מביא להכרה בקיום שונות ברקמות השומן התת עורית עם תרומת חולי גבוהה יותר לשכבה התת עורית העמוקה. בכך ניתן אולי להסביר את התוצאות הסותרות שהתקבלו במחקרים מוקדמים יותר שלא לקחו בחשבון שונות זאת.

לסיכום

מכלול עובדות אלו מוביל להבנה כי למחלת ההשמנה פנים רבות הבאות לידי ביטוי על רקע תפקוד רקמת ותאי השומן. אנו מתחילים להבין את החשיבות של פיזור רקמת השומן באזורים שונים, תוך הכרה כי גם רקמת השומן השטחית העמוקה שנחשבה בעבר כרקמה פחות חולנית הינה בעלת תרומה לתחלואה קרדיו-מטבולית. אנו מתחילים להבין את תפקוד תאי השומן במצבי עודף או חוסר תזונתי ואת התקשורת בינם לבין תאי הדלקת. לפיכך, הנגזרת של תובנות אלו צריכה להביא אותנו לטיפול מותאם אישית בכל נבדק המבטא השמנה, שכן יהיו נבדקים אשר השמנתם אינה מלווה באי ספיקת תאי שומן ובתפקוד תקין של רקמת השומן, ויהיו נבדקים שבהם משקלם התואם ילווה בתפקוד לקוי של רקמת השומן ותחלואה קרדיו-מטבולית. אשר על כן, הגישה להשמנה צריכה להיגזר מתקינות תפקוד רקמת השומן ולא משקל הגוף הנאמד ב-BMI.

המאמר, כולל רשימת המקורות, מופיע באתר מכון תנובה למחקר

לאחרונה התבססה

ההבנה כי רקמת

השומן התת עורית

אינה אחידה ואף

היא מחולקת

לשני מדורים.

האחד המכונה

השכבה התת עורית

השטחית (sSAT)

והשני מכונה

השכבה התת עורית

העמוקה (dSAT).

נמצא כי שתי

השכבות שונות

מבחינה אנטומית

והיסטולוגית



רקמת השומן כאיבר אנדוקריני

ד"ר גלינה שנקרמן

מרפאה לטיפול בהשמנת יתר חולנית, מכון לאנדוקרינולוגיה, יתר לחץ דם ומטבוליזם
המרכז הרפואי ת"א ע"ש סוראסקי

רקמת השומן נחשבה בעבר כאיבר לאגירת אנרגיה, אך בחמש עשרה השנים האחרונות התפתחה ההבנה כי היא איבר אנדוקריני, המייצר פפטידים ביו אקטיביים מרובים ואדיפוקינים, אשר לא רק משפיעים על תפקוד של תאי השומן, אלא גם משפיעים על מסלולים מטבוליים דרך מחזור הדם. ירידה במסת השומן, וכתוצאה מכך ירידה באדיפוקינים, תמונע הופעת תסמונת מטבולית והפחתת טרשת עורקים. אך למרות שפע של מחקרים וממצאים חדשים לגבי פעילות אדיפוקינים, חוקרים חוזרים להשמנת יתר כמטרה העיקרית בירידה של התפתחות תסמונת מטבולית, סוכרת מסוג 2 וסיבוכים קרדיווסקולריים.

לפטין Leptin

לפטין הוא תוצר של הגן לפטין הומני ומכיל 167 חומצות אמיניות. הוא התגלה לראשונה דרך Positional cloning של עכברים מסוג ob/ob. עכברים אלו נמצאו הומוזיגוטים למוטציה של הגן ללפטין, וכתוצאה מכך סובלים מחסר לפטין מוחלט, אשר בא לידי ביטוי ב-Hyperphagia, השמנת יתר קיצונית, סוכרת, הפרעות נירון אנדוקריניות ועקרות (1). לפטין מופרש בעיקר על ידי רקמת שומן לבן. הרמות שלו מתואמות באופן חיובי עם כמות השומן בגוף. כמו הורמונים אחרים, הוא מופרש באופן פולסטיבי עם וריאציות שונות של רמת הלפטין במשך היום (2), כשרמות הלפטין גבוהות ביותר בשעות הערב ושעות הבוקר המוקדמות. רמות הלפטין משקפות בעיקר את כמות האנרגיה המאוחסנת ברקמת השומן ושינויים אקוטיים משניים להכנסת האנרגיה. מוטציות הומוזיגוטיות של הגן המקדד ללפטין, הגורמות לחסר לפטין מוחלט נדירות ביותר ומופיעות בבני אדם הסובלים מהשמנת

קמת השומן נחשבה בעבר כאיבר לאגירת אנרגיה, אך בחמש עשרה השנים האחרונות התפתחה ההבנה כי היא איבר אנדוקריני, המייצר פפטידים ביו אקטיביים מרובים ואדיפוקינים, אשר לא רק משפיעים על תפקוד של תאי השומן באופן אוטו-קריני - autocrine ו-para-קריני paracrine, אלא גם משפיעים על מסלולים מטבוליים דרך מחזור הדם. בעצם, תפיסת רקמת השומן הלבן כאיבר אנדוקריני החלה מאז גילוי הלפטין ותפקידיו הביולוגיים הרחבים בשנת 1995. כדי לשמור על תפקודי גוף נורמליים כל תא שומן מפריש ציטוקינים שונים וחומרים ביו אקטיביים מרובים לסביבתו הקרובה. למרות, שכל תא שומן מפריש כמות קטנה של ציטוקינים ופפטידים, מכיוון שרקמת השומן היא איבר הכי גדול בגוף, הכמות הכוללת של החומרים האלו משפיעה על תפקידים של כל הגוף. עד כה זוהו אדיפוקינים רבים, עם השפעה המשלבת רקמות ואיברים שונים כמו שרירי השלד, בלוטת יותרת הכליה, המוח ומערכת העצבים הסימפטטית. הם משתתפים במאזן תיאבון ואנרגיה, רגישות לאינסולין, היווצרות כלי דם, לחץ דם, מטבוליזם של שומנים והומיאוסטזיס. בין הפפטידים המופרשים מרקמת השומן, הנחקר ביותר הוא לפטין.





לפטין מופרש בעיקר
על ידי רקמת שומן
לבן. הרמות שלו
מתואמות באופן
חיובי עם כמו
השומן בגוף. כמו
הורמונים אחרים,
הוא מופרש באופן
פולסטיבי עם
וריאציות שונות
של רמת הלפטין
במשך היום, כשרמות
הלפטין גבוהות ביותר
בשעות הערב ושעות
הבוקר המוקדמות

(6) Neuropeptide Y (NPY).

מבחינה רפואית חולים עם חסר מולד של לפטין עקב מוטציות בגן
ללפטין, או תנגודת קיצונית ללפטין בשל מוטציות של הגן לקולטן
ללפטין, סובלים מהשמנת יתר בשל היפרפגיה ניכרת. עבור חולים עם
חסר לפטין, מתן לפטין במינונים פרמקולוגיים מפחית את צריכת
המזון באמצעות מעגלים עצביים לצמצום כמות המזון ושיפור
בתגובה לאותות השובע (7), המובילים לנירמול של משקל הגוף
(8). עם זאת, מתן לפטין במינונים פרמקולוגיים לרוב המכריע של
בני אדם הסובלים מהשמנת יתר, שיש להם רמות גבוהות יחסית של
לפטין והם עמידים בפני השפעתו, מביא לירידה מעטה, אם בכלל,
במשקל. לפיכך, מצבירת הראיות עולה כי לפטין הוא אינדיקטור
פיזיולוגי חשוב ביותר של חוסר אנרגיה ומתווך אפשרי של הסתגלות
לרעב.

תפקיד הלפטין בוויסות תפקודים ניוירואנדוקריניים

בתגובה לצום, יורדות רמות הלפטין במהירות לפני, ומעבר לכל
הפרופורציות לשינויים במסת השומן (9), וזה מפעיל תגובה
ניוירואנדוקרינית למחסור באנרגיה חריפה (10).
בעכברים ובבני אדם, תגובה זו כוללת ירידה ברמות הורמון הרבייה,
אשר מונעת הריון (תהליך הדורש אנרגיה), הפחתת רמות הורמון
בלוטת התריס כי קצב חילוף החומרים איטי, הגברת רמת הורמון
הגדילה שעשויה לגייס את מאגרי האנרגיה, והפחתת ברמה גורם
הגדילה-1 (IGF-1).
יחסי הגומלין בין לפטין וצירים של הורמון גדילה ויותרת הכליה
כנראה פחות חשובים אצל בני אדם מאשר במודלים של בעלי חיים,
כי בחולים עם חסר לפטין צמיחה לינארית ותפקוד יותרת הכליה
רגילים, בניגוד לעכברים (11).

יתר קיצונית. לרוב המכריע של בני אדם הסובלים מהשמנת יתר,
יש רמות לפטין גבוהות בדם שעמידות, או שלא מספיק מגיבות,
לאפקטים של שינוי של משקל הגוף (3).

מנגנונים היפותטיים משוערים של תנגודת ללפטין (4).

1. לקויים ב-downstream של הקולטן ObRb

2. גיוס של מעכבי איתות הלפטין

3. הפרעות במעבר הלפטין דרך מחסום דם מוח - BBB.

נדרשים מחקרים נוספים כדי להבהיר את מסלולי הסיגנלים של
לפטין (Signaling pathway) ואת המנגנונים של תנגודת ללפטין אצל
בני אדם, שיכולה להוביל להתפתחות של אפשרויות טיפול חדשניות
בהשמנת יתר ותסמונת מטבולית.

תפקיד הלפטין במאזן אנרגיה

רמת הלפטין בדם משמשת כמדד עבור עתודות האנרגיה, ומובילה
את מערכת העצבים המרכזית להתאים את צריכת המזון ואת
הוצאת אנרגיה.

אפקטים מידיים של לפטין פועלים על המוח כדי לווסת את
התיאבון. באמצעות קישור ל-ObRb, הקולטן ללפטין בהיפותלמוס
מפעיל מעגלים עצביים מורכבים הכוללים anorexigenic (מפחיתים
את התיאבון) ו-orexigenic (מגרים את התיאבון) לוויסות צריכת
המזון (5).

מחוץ להיפותלמוס, לפטין גורם לאינטראקציה עם מערכת
הדופאמין, המעורבת במוטיבציה ובתגמול של האכילה, ואת
nucleus of solitary tract של גזע המוח לגרימת שובע. בנוסף
השפעות מיידיות, בטווח הארוך של מתן לפטין עשויות לגרום
לעכברים להגברה של מספר סינפסות על נירונים המפרישים
Proopiomelanocortin (POMC) - neuropeptide anorexigenic
ולהוריד מספר סינפסות המפרישות orexigenic neuropeptide





בהשמנה ריכוז של מתווכי דלקת כמו $TNF-\alpha$ ו-IL-6 עולה. זה מוביל לירידה בשחרור וביטוי של אדיפונקטין. תפקודו העיקרי של אדיפונקטין הוא דרך NFkB, הוא מדכא הפעלת תאי T ושיגשוגם המהיר.

אדיפונקטין ומערכת לב וכלי דם

אדיפונקטין נחשב כבעל השפעה מגנה על כלי הדם. במצבים כמו השמנת יתר רמת אדיפונקטין יורדת וזה גורם לעליה בסיכון למחלות לב. במחקרים שונים ניסו לייחס את האפקט לשינויים ברמות הליפופרוטאינים, אך ללא תוצאה (22).

אדיפונקטין ומערכת הכבד

במחקר יפני שנערך לאחרונה נמצא שרמת אדיפונקטין היתה נמוכה יותר בנבדקים עם עליה בטראנס-אמינוז. מה שיכול להצביע על כך שירידה באדיפונקטין תורמת לעליה בפעילות טראנס-אמינוז. יתרה מכך רמות גבוהות של אדיפונקטין יכולות להגן מפני steatohepatitis: ירידה ברמות אדיפונקטין גורמת לתנגדות לאינסולין ולהיפרליפידמיה וזו מביאה לכבד שומני. ירידה ברמות אדיפונקטין מביאות גם לעליה בכניסת חומצות שומן לכבד.

אדיפונקטין והעצם

במחקרים אחרונים נמצא שאדיפונקטין וקולטנים שלו מבטאים גם באוסטאובלסטים. מחקרים אחרים מצביעים על כך שאדיפונקטין גורם לגדילה, שגשוג ומינרליזציה של אוסטאובלסטים באמצעות AMP kinase ו-AdipoR1 בדרך אוטוקרינית ופראקרינית (24). למרות מחקרים אינטנסיביים עדיין נשארים נושאים לא ברורים של זיהוי קולטן לאדיפונקטין בתאי עצם, והמנגנון המדויק של השפעתו של אדיפונקטין.

אדיפוקינים נוספים

רסיסטין Resistin

שמו של חלבון זה קשור להגברת תנגדות לאינסולין. הוא מכיל 114 חומצות אמיניות. רמת רסיסטין עולה בדם של אנשים הסובלים מהשמנת יתר. הוא נחשב כמולקולה פרו-דלקתית (Pro-inflammatory). הוא מפעיל שחרור ציטוקינים תלוי NFkB ומעלה ביטוי של מולקולות כמו $TNF-\alpha$ ו-IL-6. הוא משחק תפקיד חשוב בפתוגנזה של סוכרת וסיבוכיה. שחרורו של רסיסטין לעיתים קרובות קשור עם גירוי על ידי תהליך דלקתי, IL-6, היפרגליקמיה והורמונים כמו הורמון גדילה והורמוני מין. תפקידו של רסיסטין בהשמנת יתר ועמידות לאינסולין אצל בני אדם שנוי במחלוקת.

TNF- α

ציטוקין עם מספר תפקידים אימוניים אשר תואר לראשונה כגורם לנמק ספטי בבעלי חיים וקשור למצבים גורמי cachexia כמו סרטן וזיהום. הוא מתבטא כחלבון טראנס ממברנלי 26-kD, עובר לצורה ביו אקטיבית של 17-kD. בשנת 1993 הוא התגלה כרכיב הראשון של רקמת השומן, המקשר בין השמנה ותנגדות לאינסולין. ניטרול של $TNF-\alpha$ משפר עמידות לאינסולין בחולדות שמנות (27). לפי היתותה ארגנטית אחרונה הראו כי יצור של $TNF-\alpha$ בעכברים שונים מהשומן שסביב העורקים הקטנים מדכא סינטזה של Nitric oxide המגורה על ידי אינסולין. המנגנון הזה נקרא 'vasocrine signaling'. ממצאים אלו מראים דמיון בין שומן ואוזואקטיבי פרארטריאולרי (vasoactive periartriolar fat) לבין שומן ויסצרלי, עמידות לאינסולין ומחלות כלי דם.

התפקיד של לפטין בעמידות לאינסולין ותסמונת מטבולית

הן ob/ob והן עכברים db/db, שיש להם מוטציה בקולטן ללפטין, וכן בני אדם עם חסר מולד של לפטין סובלים מתנגדות לאינסולין וממאפיינים אחרים של תסמונת מטבולית. הטיפול בלפטין בזן העכבר ob/ob, משפר היפוגליקמיה והיפראינסוליןמיה עוד לפני שמושגת ירידה במשקל (12).

טיפול בלפטין בבני אדם עם חסר מולד בלפטין, מוכח כמשפר לא רק היפראינסוליןמיה אלא גם רמות של LDL, HDL, כולסטרול, רמות של טריגליצרידים והסנגה שומנית בכבד (11).

ממצא זה הוביל לניסויים בבני אדם עם סוגים שונים של lipodystrophy עם הפרעות מטבוליות שונות. הטיפול בלפטין מחזיר את המחזור החודשי אצל נשים עם ליפואטרופי ותסמונת של שחלות פוליציסטיות. נכון לעכשיו, לפטין מאושר ע"י FDA לחולות עם lipodystrophy מולדת.

חסר לפטין עם ירידה כללית של מסת שומן עקב Exercise and diet

hypothalamic amenorrhea

אמנוראה היפותלמית מוגדרת כהפסקת מחזור חודשי עקב תפקוד לקוי של ציר ההיפותלמו-פיטואטרי-גונדלי בהיעדר מחלה אורגנית. היא מזוהה עם פעילות גופנית מואצת, מתח, צמצום בצריכת המזון כולל בחולים עם אנורקסיה נרבוזה, נשים ספורטאיות עם "שלישה" ידועה של זמינות אנרגיה נמוכה עם או בלי הפרעות אכילה, אמנוראה, הפרעות נירואנדוקריניות, ואוסטאופורוזיס, ונשים עם משקל תקין והפרעות בביץ.

בעקבות מחקרים תצפיתיים (13-15) של נשים עם אמנוראה היפותלמית נמצאו רמות נמוכות של לפטין. טיפול תחליפי בלפטין נירמל רמות אסטרוגן, הורמוני תירואיד, IGF-1 ומה שהכי חשוב, חידש ביוץ, והעלה מרקים של בניית העצם.

אדיפונקטין Adiponectin

אדיפונקטין הוא אדיפוציטוקין חשוב, מיוצר אך ורק מתאי שומן בשלים ומווסת מאזן אנרגיה ורגישות לאינסולין. הוא נמצא בתאים ובתוך מחזור הדם בצורות מולטימריות: טרימרים, הקסמרים, full length adiponectin ו-high MW oligomers (fAd) multimers (16). אוליגומרים של אדיפונקטין מפעילים שני קולטנים (AdipoR1 ו-AdipoR2).

לאדיפונקטין יש מספר תפקידים מטבוליים בגוף (17-18):

1. משפר פעילות אינסולין בכבד ומדכא זרם (influx) חומצות השומן לתוך הכבד.

2. משפר intake של הגלוקוז בכבד ובשרירי השלד.

3. מגביר חימצון חומצות שומן.

ההבדל העיקרי בין אדיפונקטין והורמוני שומן אחרים שהוא יורד עם השמנת יתר בניגוד לשאר ההורמונים שעולים (19).

במחקרים שונים הוכח, שרמת אדיפונקטין נמוכה יותר אצל אנשים שמנים לעומת רזים. כמו כן רמת אדיפונקטין בפלזמה יורדת בחולים עם סוכרת מסוג 2 בהשוואה לאנשים ללא סוכרת. מחקרים שונים הראו יחס הפוך בין רמות אדיפונקטין וטריגליצרידים בדם הן בצום והן לאחר הארוחות.

אדיפונקטין ודלקת

תפקודו של אדיפונקטין הוגדר כמועיל לגוף: (1) אנטי דלקתי, (2) מוריד הפעלה והתרבות של תאי T, (3) מדכא הפרשת ציטוקינים תלויים NFkB וביטוי של IL-6 ו-IL-10 (20-21).

מתן לפטין במינונים

פרמקולוגיים לרוב

המכריע של בני אדם

הסובלים מהשמנת

יתר, אשר להם רמות

גבוהות יחסית של

לפטין ואשר עמידים

בפני השפעתו, מביא

לירידה מעטה, אם

בכלל, במשקל





במחקרים שונים
הוכח, שרמת
אדיפונקטין נמוכה
יותר אצל אנשים
שמנים לעומת
רזים. כמו כן רמת
אדיפונקטין בפלזמה
יורדת בחולים עם
סוכרת מסוג 2
בהשוואה לאנשים
ללא סוכרת. מחקרים
שונים הראו יחס הפוך
בין רמות אדיפונקטין
וטריגליצרידים בדם
הן בצום והן לאחר
הארוחות

11-Hydroxysteroid dehydrogenase

11 β -hydroxysteroid dehydrogenase (11- β -HSDs) מזרז הפיך של קורטיזול פעיל לקורטיזון אינרטי. נכון להיום ידועים שני איזואנזימים שלכל אחד תכונות ייחודיות ותפקידים ביולוגיים רבי עוצמה.

11- β -HSD-1 משחזר קורטיזול פעיל מטבולי מקורטיזון אצל בני אדם (וגם corticosterone 2-dehydrocorticosterone בעכברים), והוא עולה ברקמת שומן באנשים עם השמנת יתר. בעכברים ob/ob, לעומת עכברים רזים, נמצאה פעילות ירודה של 11- β -HSD-1 בכבד, אך רמה גבוהה יותר של corticosterone בכבד בגלל רמות גבוהות של corticosterone בפלזמה.

בחולדות Zucker הפעילות של 11- β -HSD-1 יורדת בכבד אך עולה בשומן omental, בדומה לעכברים ob/ob. עם זאת, פעילות של 11- β -HSD-1 בכבד עולה במידה שולית אצל עכברים db/db. מספר מחקרים תצפיתיים מקשרים בין פעילות של 11- β -HSD לבין השמנת יתר, עמידות לאינסולין וביטויים שונים אחרים של תסמונת מטבולית בקבוצות שונות של גברים ונשים. יחד עם זאת לא התגלה הבדל בפעילות של 11- β -HSD בין חולים שמנים עם סוכרת מסוג 2 לבין שמנים ללא סוכרת. הדבר כנראה מצביע על dysregulation של 11- β -HSD בהשמנה ולא קשור לפנוטיפ סוכרתי.

אצל בני אדם TNF- α מסוננת ומופרש על ידי תאי שומן ותאים Stromovascular. רמת TNF- α mRNA ברקמת שומן נמצאת בקורליה עם אינדקס מסת הגוף, אחוז השומן בגוף ועם היפראינסולינמיה.

ירידה במשקל מפחיתה רמות TNF- α . עם זאת, עירוי של נוגדנים מנטרלים או הרגישות לאינסולין. TNF- α לחולי סוכרת מסוג 2 לא משנים את רמות הגלוקוז או הרגישות לאינסולין. TNF- α מרקמת שומן אשר לא מופרש למחזור הדם, פועל בצורה paracrine-1 autocrine. מספר מנגנונים יכולים להסביר את ההשפעה של TNF- α על עמידות לאינסולין שקשורה להשמנת יתר - שחרור מוגבר של חומצות שומן על ידי תאי שומן, סינתזה מופחת של אדיפונקטין וליקוי באיתות של אינסולין (28).

Visfatin

Vistafin ידוע כ- pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF) או Nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) האנזים מגביל את הביסוינטזה של nicotinamide adenine dinucleotide (NAD). מבוסס בליקויצטים, תאי שומן ותאי כבד. ברקמת השומן, לעומת זאת, הוא עשוי להיות בעיקר מוצר של מקרופאגים אינפילטריטיביים ולא של תאי שומן. ביטוי של Visfatin עולה בהשמנה בטנית ובסוכרת מסוג 2 (29). הוא נקשר לקולטנים של אינסולין ומחקה אינסולין בהורדת גלוקוז דרך הורדת הפרשת גלוקוז מתאי כבד ועידוד של ניצול גלוקוז ברקמות פריפריות. אך בעבודות של Revello et al זה לא הוכח (30), מה שדורש מחקרים נוספים.

לסיכום

ההשפעות המולקולאריות של אדיפוקינים מאתגרות מבחינה מחקרית, והבנה מעמיקה של הפתופיזיולוגיה והפעילות המולקולארית, ללא ספק אמורה להביא לגילוי התערבויות טיפוליות אפקטיביות.

ירידה במסת השומן וכתוצאה מכך ירידה באדיפוקינים תמנע הופעת תסמונת מטבולית והפחתת טרשת עורקים. למרות שפע של מחקרים וממצאים חדשים בתחום של פעילות אדיפוקינים, חוקרים חוזרים להשמנת יתר כמטרה העיקרית בירידה של התפתחות תסמונת מטבולית, סוכרת מסוג 2 וסיבוכים קרדיווסקולריים.

המאמר, כולל רשימת המקורות, מופיע באתר מכון תנובה למחקר

אנגיוטנסינוגן Angiotensinogen

יתר לחץ דם - גורם הסיכון העיקרי למחלות לב וכלי דם, קשור לעיתים קרובות להשמנת יתר ועמידות לאינסולין. מחקרים אפידמיולוגיים מדווחים על קשר חיובי מובהק בין לחץ דם ורמות של Angiotensinogen (AGE) בדם וידוע כ- precursor of the vasoactive peptide angiotensin 2. למרות ש-AGE מיוצר בעיקר בכבד, רקמת השומן היא המקור העיקרי האקסטר-הפאטי ל-AGE אשר יכול להגיע לרמות גבוהות אצל אנשים שמנים.

ב-עכברים מסוג wild type תוצאה של ביטוי יתר של AGE mRNA היא עליה ברמתו בפלזמה, עליית ל"ד ועליה במסת השומן. בנוסף לכך עכברים חסרי AGE מוגנים באופן חלקי מפני השמנת יתר הנגרמת מדיאטה. יצור יתר מקומי של AGE יכול לתרום לגדילת מסת השומן עקב פעילותו כגורם טרופי להופעת תאי שומן חדשים.





האם למזון יש השפעה מבדלת על הרכב רקמות שומן הגוף?

פרופ' איריס שי

חוקרת תזונה ומחלות כרוניות, אוניברסיטת בן-גוריון בנגב

עד כה, לא הוכח כי באמצעות דיאטה, פעילות גופנית, ניתוח קיצור קיבה או כדורים להרזיה יכול להיווצר יתרון מועדף לאיבוד רקמת שומן תוך-בטנית (ויסצרלית) על פני רקמת שומן בטנית תת-עורית. מחקרים תצפיתיים בבני אדם וניסויים בחיות מציעים, כי הפחתה של שומן טרנס ופחמימות ותוספת של שומן חד ורב בלתי רווי יהוו יתרון בעדיפות להפחתת השומן התוך בטני. האם הכל גנטי או שנמצא יתרון למזונות/ דיאטות ספציפיות בשיפור מבנה רקמות שומן הגוף בין ה"שומן החייכן" ל"שומן הזועף"? המסע המופלא לגילוי השפעת סגנון החיים על הרכב גופנו הינו רק בראשיתו.

לניבוי הסיכון הקרדיו-מטבולי, זאת מכיוון שלמרות שהשומן התוך-בטני מהווה חלק קטן בלבד מסך מסת השומן, שומן זה הינו פתוגני יותר מרקמת השומן התת-עורית והינו בעל תפקיד מרכזי בתיווך התחלואה הנלווית להשמנה. ההגדרה של "השמנה מטבולית" המתאייסת לצבירת מסת השומן התוך-בטני בין אם באדם רזה או שמן, יכולה לעזור בזיהוי אלו הנמצאים בסיכון מוגבר למחלות לב ביעילות גבוהה יותר מאשר ההגדרות של השמנה שהיו קיימות עד כה אשר לא לקחו בחשבון את השומן התוך-בטני, אלא התייחסו לכלל שומן הגוף. קצב צבירת השומן התוך-בטני שונה מאדם לאדם ותלוי בין השאר במין ומוצא אתני, כאשר הינו משמעותי יותר בגברים לבנים, נשים אפרו-אמריקניות, ויפנים (1).

צטברות שומן תוך-בטני מהווה גורם סיכון לתחלואה קרדיו-וסקולרית ולתמותה ממחלות לב וכלי דם. לכן, בעתיד נשאל להגדרות חדשות ועדכניות להשמנה, המבוססות על המיקום האנטומי של השומן ולא על נפחו.

עד כה, לא הוכח יתרון להעדפת איבוד רקמת שומן תוך-בטנית (ויסצרלית) על פני רקמת שומן בטנית תת-עורית ע"י דיאטה, פעילות גופנית, ניתוח קיצור קיבה או כדורים להרזיה. מחקרים תצפיתיים בבני אדם וניסויים בחיות מציעים, כי הפחתה של שומן טרנס ופחמימות ותוספת של שומן חד ורב בלתי רווי יהוו יתרון בעדיפות להפחתת השומן התוך בטני.

לאחרונה הוצע במחקר ישראלי, כי רקמת השומן התת-עורי מכילה שתי רקמות שומן שונות (שטחית ועמוקה) ההפוכות למעשה בהקשרן הקרדיו-מטבולי.

האם הכל גנטי או שנמצא יתרון למזונות/ דיאטות ספציפיות בשיפור מבנה רקמות שומן הגוף בין ה"שומן החייכן" ל"שומן הזועף"?

המסע המופלא לגילוי השפעת סגנון החיים על הרכב גופנו הוא רק בראשיתו.

זה מכבר ידוע שרקמת השומן אינה איבר הומוגני וקיימים הבדלים רבים ומהותיים בין רקמות השומן באזורים שונים בגוף. יתר על כן, תצפיות קליניות רבות וכן ממצאים מניסויים בחיות מעבדה מספקים עדויות לכך שאופן פיזור רקמת השומן הוא מדד חיוני

מחקרי התערבות קליניים מבוקרים בהקצאה אקראית (RCT)

במטה-אנליזה מקיפה (2) נבדק האם קיימת אסטרטגית ירידה במשקל מובהקת (דיאטה, פעילות גופנית ניתוח קיצור קיבה או טיפול תרופתי) להפחתה מועדפת של מסת השומן התוך-בטני לעומת התת-עורי (1). כמה עובדות מעניינות ממאמר זה: הניתוח עסק במחקרים קליניים שארכו בין 4-56 שבועות בקרב קבוצות מחקר שכללו בין 54-6 משתתפים. הירידה במשקל נעה בין -3%

מחקר תצפיתי מציע

כי צריכה מתונה של

אלכוהול הינה בעלת

השפעה מיטיבה על

פיזור והרכב רקמות

השומן בגוף. סך

רקמת השומן וגם

מסת השומן התוך-

בטני היו נמוכות יותר

בקרב נשים שצרכו

אלכוהול בהשוואה

לאלה שהתנזרו כלל

מצריכת האלכוהול,

ללא תלות בגורמים

גנטיים וסביבתיים





רקמת השומן התת עורית הבטנית העמוקה



Fascia Superficialis

17%, ההפחתה בשומן הויסצרלי נעה בין 8%-41%, ההפחתה בשומן התת-עורי נעה בין 41%-7% ויחס שומן ויסצרלי/תת-עורי (SAT) הגיע ל-0.2-0.5. חציון היחס בין איבוד השומן הויסצרלי לתת-עורי ($\% \text{SATloss} / \% \text{VATloss}$) עמד על 1.405 (כלומר, ירידה במשקל משמעה, לרוב, הפחתה גדולה יותר בשומן הויסצרלי באופן פרופורציונלי). כאשר החוקרים ערכו גרגרסיה ליניארית בניסיון למצוא גורמים מנבאים למנה בין אחוז השינוי בשומן הויסצרלי לאחוז השינוי בשומן התת-עורי הבטני ($\% \text{SATloss} / \% \text{VATloss}$), הם לא מצאו יתרון ספציפי להעדפה באיבוד גבוה יותר של שומן ויסצרלי באמצעות דיאטה, פעילות גופנית ניתוח קיצור קיבה או טיפול תרופתי. עם זאת הם מצאו יחס הפוך לאחוז הירידה במשקל. כלומר, בירידה מתונה במשקל, פרופורציית איבוד השומן הויסצרלי היה גדול יותר (אך לא האבסולוטי כמובן). לסיכום, עבודה זו לא מצאה יתרון לדרך ספציפית בהפחתת משקל. עם זאת, היא לא עסקה באסטרטגיות דיאטה שונות ולא יכלה להבדיל בין רקמת השומן התת-עורית השטחית לעמוקה (3). הערה, זה ממוספר כאחד במצגת בפוארפוינט אך כאן בשוטף כ-3.

במאמר ממחקר ה Pounds Loss - בקרב 165 איש שפורסם לאחרונה נבחנה ההשפעה של הרכב הדיאטה על הירידה בהרכב הגוף (4). בתום 6 חודשים, המשתתפים הפחיתו בסך הכל כ-4.2 ק"ג שומן ו-2.1 ק"ג מסת שומן רזה. הם איבדו כ-2.4 2.3 ק"ג מהשומן הבטני (13.8%), מתוכם 1.5 ק"ג (13.6%) מהרקמה התת עורית ו-0.9 ק"ג (16.1%) מהרקמה הויסצרלית, ללא הבדל בין הדיאטות השונות. נמצא כי הנשים איבדו יותר שומן תוך-בטני מאשר הגברים (יחסית לסך הירידה ברקמת השומן). לאחר שנתיים חל החזר של כ-40% מהמשקל שאבד. היעדר ההבדלים שנמצאו בין הדיאטות השונות שנוי במחלוקת מכיוון, שכפי שמציניים החוקרים עצמם בדיון, לא הצליחו החוקרים להשיג הבדלים מובהקים בין הרכבי הדיאטות בפועל בהתאם להקצאה האקראית המקורית.

לעומת זאת, במחקר קטן שנערך במשך 4 שבועות בקרב 22 משתתפים בעלי השמנת יתר וסוכרת מסוג 2 דווח כי למרות ירידה זהה במשקל (5), הירידה במסת השומן התוך-בטני הייתה גדולה יותר בקבוצת הדיאטה דלת הפחמימות בהשוואה לדיאטה עתירת

הפחמימות. כמו כן, נצפתה ירידה ניכרת ביחס בין מסת השומן התוך-בטני לתת-עורי בקבוצת הדיאטה הדלה בפחמימות בלבד, כמו גם שיפור ברמות אינסולין ו-HDL-C.

מחקרים תצפיתיים

במחקר תצפיתי שנערך בקרב 167 זוגות תאומים נמצא כי צריכה מתונה של אלכוהול הינה בעלת השפעה מיטיבה על פיזור והרכב רקמות השומן בגוף. סך רקמת השומן וגם מסת השומן התוך-בטני היו נמוכות יותר בקרב נשים שצרכו אלכוהול בהשוואה לאלה שהתנזרו כלל מצריכת האלכוהול, ללא תלות בגורמים גנטיים וסביבתיים. רק בנשים ללא גורמי סיכון גנטיים להשמנה נמצא כי צריכה גבוהה של שומן רב בלתי רווי הייתה קשורה למסת שומן בטני נמוכה יותר (6). יש לזכור, עם זאת, כי אין מדובר בניסוי קליני. בימים אלו אנו בודקים השערה זו במחקר התערבות קליני בן שנתיים לצריכת אלכוהול.

מחקרים בחיות מעבדה

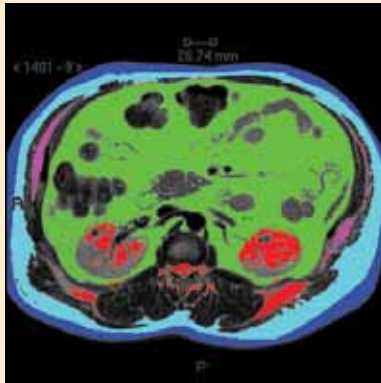
מחקר מעניין שנערך במשך 6 שנים בקופים, אשר קיבלו שומן ציס (cis-monounsaturated fatty acids) או לחילופין שומן טרנס בדיאטה, הראה כי צריכה ארוכת טווח של שומן טרנס מהווה גורם בלתי תלוי לעלייה במשקל. יתרה מזאת, שומן טרנס השורה באופן ספציפי את צבירת השומן התוך-בטני וזאת אף בהיעדר עודף קלורי בדיאטה! בנוסף, צריכת שומן טרנס נמצאה במתאם ישיר עם עמידות לאינסולין, הנובעת ככל הנראה מפגיעה במסלול מעבר האיתות מהרצפטור לאינסולין (7). בעכברים, החלפת שמן דגים במקום שמן תירס הביאה להגנה חלקית מפני העלייה במסת השומן התוך-בטני ומפני העמידות לאינסולין בשריר, המושרים על-ידי דיאטה עתירת שומן. זאת למרות שלא חל שיפור בהצטברות אקטופית של טריגליצרידים בשריר (8). לאחר 7 שבועות של דיאטה עתירת שומן לקבוצה אחת ודיאטה עתירת שומן, אך בתוספת חומצות שומן אומגה 3 לקבוצה השנייה, חולדות שקיבלו אומגה 3 הראו מסה קטנה יותר של רקמת השומן תוך-בטני, בהשוואה לקבוצת הביקורת. כמו כן, לצריכת חומצות שומן אומגה 3 הייתה השפעה על שיפור הפרופיל הליפידית והפחתה ברמות האינסולין. חשוב לציין, כי העלייה במשקל וגם אחוז השומן בגוף בעקבות הדיאטה היו זהים בשתי הקבוצות, כלומר צריכת חומצות שומן אומגה 3 הביאה לפיזור שונה של רקמות השומן בגוף - צבירה מופחתת של רקמות השומן התוך-בטניות וריכוז ברקמה התת-עורית (9). מחקר נוסף, שנערך בעכברים, הראה שתוספת של חומצה לינולאית מצומדת (CLA) ושל כרום לדיאטה עתירת שומן מנעה באופן חלקי את העלייה במשקל ואת העלייה במסת השומן התוך-בטני אשר נצפו בקבוצת עכברי הביקורת. השפעה זו נמצאה במתאם ישיר עם הוצאה אנרגטית וצריכת חמצן (תצורות חמצן) גבוהות יותר ועם רמות נמוכות יותר של לפטין (10).

ישנם ממצאים רבים המעידים על מעורבותה של צריכת פרוקטוז באי-תקינות מטבולית. במהלך 3 שבועות, חולדות מקבוצת הניסוי הוזנו בדיאטה סטנדרטית בתוספת 10% פרוקטוז במי השתייה (דיאטה סטנדרטית בלבד לקבוצת הביקורת). תוספת פרוקטוז גרמה להשראת מצב פרו-חמיצוני (pro-oxidative) ולשינויים בתפקודה המטבולי של רקמת השומן התוך-בטנית. תהליכים אלה מובילים להתפתחותן של עקה חמיצונית, עמידות לאינסולין, ולפגיעה בתפקודם של תאי-בטא, כפי שמעידות הרמות הגבוהות יותר של טריגליצרידים, גלוקוז ואינסולין בדם של חולדות מקבוצת הניסוי. לכן, הפחתה או אף הימנעות מצריכת פרוקטוז

מחקר אקטואלי
במיוחד לתזונה
הישראלית בדק
את השפעתם של
גרגרי חומוס על
מדדים מטבוליים
ופיזור השומן בגוף
בחולדות. דיאטה
עתירת שומן גרמה
לעלייה במשקל
ובמסת השומן
בחיות, אך תוספת
גרגרי חומוס
לדיאטה לא רק
שמנעה את העלייה
במשקל, אלא באופן
ספציפי מנעה
דווקא את הצטברות
השומן התוך-בטני



הדמיות MRI מייצגות - גבר ואישה בהיקף מותן דומה



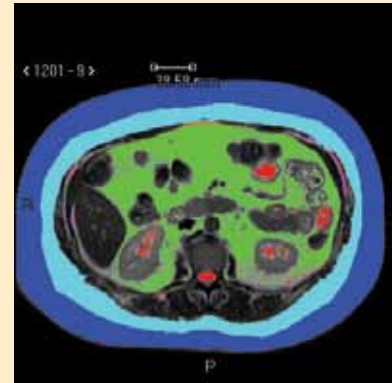
גבר סוכרתי

היקף מותן= 112 ס"מ

Superficial subcutaneous fat 14.5%

Deep subcutaneous fat 27.2%

Visceral fat 53.7%



אישה סוכרתית

היקף מותן= 110 ס"מ

Superficial subcutaneous fat 33.6%

Deep subcutaneous fat 26.2%

Visceral fat 38%

במסגרת מחקר האלכוהול (CASCADE RCT) בקרב חולי סוכרת נמצא בהדמיית MRI כי לרקמת השומן הבטנית התת-עורית החיצונית (Superficial subcutaneous fat) יש דווקא קשר מגן למדדים קרדיו-מטבוליים שונים (בגדר רקמת השומן ה"טובה") וזאת בניגוד לרקמת השומן הבטנית התת-עורית העמוקה (Deep subcutaneous fat), הקרובה יותר להקשר הפתולוגי של רקמת השומן התוך ביטנית (Visceral). בין נשים וגברים הדומים במדדי גיל, BMI, היקף מותן וסך שומן בטני, נמצא כי אחוז השומן הויסצרלי גבוה יותר בקרב הגברים (54%) מאשר בקרב הנשים (39%), תמורת אחוז שומן תת עורי חיצוני נמוך יותר בגברים (23%) מאשר בנשים (37%). הבדלים אלה עשויים אולי להסביר את היתרון המטבולי של נשים לעומת גברים חולי סוכרת באותו גיל ומשקל. בימים אלה החל מחקר התערבות חדש (the CENTRAL RCT) באוניברסיטת בן גוריון, בשיתוף עם הקריה למחקר גרעיני, הבדוק האם היתרון המטבולי של דיאטה דלת פחמימות וים תיכונית ע"פ דיאטה דלת שומן מתווך ע"י הבדל בהתפלגות רקמות השומן בגוף האדם. Golan R et al. Diabetes Care 2012.

לסיכום

בהנחה כי גוף האדם אינו קלורימטר פיסיקלי, ומתוך הבנה כי יש הבדל בין רקמות שומן הגוף, השאלה אם קלוריה היא קלוריה נשארת רלוונטית. ממצאי מחקר ה-DIRECT הישראלי (14) העלו את השאלה האם היתרון המטבולי של הפחתת אינסולין וטריגליצרידים ועליית HDL-c שצפנו בדיאטה דלת הפחמימות ובדיאטה הים תיכונית עשויים להיות מוסברים ע"י הבדלים בשינוי רקמות השומן הפתוגניות. כמו כן, לא ברור לחלוטין המנגנון העומד מאחור הדפוסים השונים (15) של סמני דם התואמים בעלייתם וירידתם את דפוס שינויי המשקל (כגון טריגליצרידים, אינסולין, לפטין) לעומת כאלה (כגון HDL-c, אדיפונקטין ו-CRP) הממשיכים להשתפר כל עוד המשתתף אוכל נכון, למרות העלייה החלקית שלו במשקל. בימים אלה אנו יוצאים לדרך (אוניברסיטת בן גוריון והקריה למחקר הגרעיני) במחקר הקליני (CENTRAL RCT) הבדוק השפעת אסטרטגיות דיאטה שונות בשילוב פעילות גופנית על כלל רקמות שומן הגוף, מכף רגל ועד ראש, תוך שילוב הדמיית MRI וטכנולוגיות שונות ועל מרכיבי ההוצאה האנרגטית בגוף האדם.

המאמר, כולל רשימת המקורות, מופיע באתר מכון תנובה למחקר

עשויה להוות אסטרטגיה חשובה למניעת התפתחותה של סוכרת (11). תוצאות מחקרם של קינו (Keno) וחב' מצביעות על קשר סיבתי בין צריכת סוכרוז, הממתיק הנפוץ ביותר בחברה המערבית, לבין הצטברות מסת השומן התוך-בטני. המחקר שנעשה במודל חולדה בעלת נטייה להשמנה (VMH-lesioned obese rats) הראה כי בהשוואה לקבוצת הביקורת: חולדות VMH-lesioned שהאוכלו דיאטה סטנדרטית עם סוכרוז גרמה להצטברות מובהקת של שומן תוך-בטני, רמות גבוהות יותר של גלוקוז וטריגליצרידים בדם (12).

מחקר אקטואלי במיוחד לתזונה הישראלית בדק את השפעתם של גרגרי חומס על מדדים מטבוליים ופיזור השומן בגוף בחולדות. דיאטה עתירת שומן גרמה לעלייה במשקל ובמסת השומן בחיות, אך תוספת גרגרי חומס לדיאטה לא רק שמנעה את העלייה במשקל, אלא באופן ספציפי מנעה דווקא את הצטברות השומן התוך-בטני. בנוסף, תוספת חומס הפחיתה את הצבירה האקטופית של טריגליצרידים בכבד ובשריר, מה שמנע השריית עמידות לאינסולין ברקמות אלו. כמו כן, חל שיפור בפרופיל המטבולי בהשוואה לקבוצת הדיאטה עתירת השומן ללא תוספת חומס. ממצאים אלה תומכים בכך שגרגרי חומס יכולים לשמש כמרכיב פונקציונאלי בתזונתנו, ולתרום לשיפור העמידות לאינסולין, שיפור הפרופיל הליפיד, ומניעת התפתחותה של סוכרת (13).



מחקר מעניין
שנערך במשך 6
שנים בקופים, אשר
קיבלו שומן ציס או
לחילופין שומן טרנס
בדיאטה, הראה כי
צריכה ארוכת טווח
של שומן טרנס
מהווה גורם בלתי
תלוי לעלייה במשקל.
יתרה מזאת, שומן
טרנס השרה באופן
ספציפי את צבירת
השומן התוך-בטני
וזאת אף בהיעדר
עודף קלורי בדיאטה!

להניע את השומן - השפעת פעילות גופנית על רקמת השומן

אסף בוך, תזונאי קליני ומאמן כושר

מאסטרנט בפקולטה לרפואה - החוג לאפידמיולוגיה ורפואה מונעת, אוניברסיטת תל אביב. חוקר את ההשפעה של פעילות גופנית על מחלת הכבד השומני, בהנחיית ד"ר אורן שיכולת וד"ר שירה זלבר שגיא

פעילות גופנית משפיעה על רקמת השומן, אם ע"י הגרעון הקלורי אשר היא יוצרת ואם ע"י עירור אנדוקריני ועצבי. נראה כי פעילות גופנית אירובית משפיעה על רקמת השומן במספר אופנים: מגבירה את ניווד חומצות השומן מתאי השומן לפריפריה, מגבירה אוקסידציה בפריפריה, ומעכבת קליטת חומצות שומן פוסטפרנדיאלית ע"י האדיפוציטים.
האם אופי או משך התירגול משפיעים על מידת איבוד השומן או מתעדפים שומן בטני על תת עורי או להיפך? האם רקמת השומן משתנה מבחינה היסטולוגית כתוצאה מפעילות גופנית?

חום (Brown Adipose Tissue=BAT) ושומן לבן (White Adipose Tissue=WAT). קיימת התאמה בין מבנה לתפקוד, כך למשל, WAT מהווים "מחסן" אגירה משמעותי יותר (לכן גדולים יותר לרוב), בעוד ש BAT תורמים תרומה משמעותית יותר לייצור חום הגוף (לכן ריבוי המיטוכונדריות) (2).

פעילות גופנית (פע"ג) מוגדרת ככל תנועה של שרירי השלד הגורמת להוצאה אנרגטית הגדולה מזו שבמנוחה. בעוד שאימון גופני יוגדר כמרכיב בהוצאה מפע"ג בעל מבנה מתוכנן ומוגדר (5). לרוב המרכיב בעל השונות הגדולה ביותר ובעל התרומה הגדולה ביותר להוצאה האנרגטית הנשלטת הינו פע"ג שאיננה מכוונת (כלומר שאינה אימון גופני), היינו NEAT (6).

בחנית הקשר בין הפע"ג לבין השומן בגופינו עשויה להיעשות במספר אופנים: לפי מתודולוגית מחקר, לפי אופן הגדרת התוצאה, ולפי אופן הגדרת המשתנה הבלתי תלוי (טבלה מס 1).

יש לציין כי כלל המחקרים בסקירה זו הינם מחקרים בבני אדם, פרט למחקר אחד (7) בעכברי מעבדה (כולל תיקוף בבני אדם), שכן לא היה מידע קליני בנושא בבני אדם.

גוף האדם ברמה האנתרופומטרית - סיסטמית נחלק למסת גוף רזה (Lean Body Mass = LBM) הנחשבת ככל מה שאיננו שומן ולמסת גוף שמן (Fat Mass = FM) המשקפת את רקמת השומן המפוזרת בגוף על מרכיביה השונים. ברמה זו נהוג להתייחס לאחוז השומן בגוף (המנטרל את משקל הגוף הכללי), כאשר קיימות טבלאות השוואה מרובות לגילאים שונים המרובדות למין. כך למשל, ממוצע אחוז שומן כללי בגיל 20-80 לגברים הינו 6.12 ± 22.18 בעוד שבנשים הממוצע הינו 6.7 ± 33.6 כאשר בשני המינים נצפית עלייה בריבוד לטווחי גיל מצומצמים ועולים (1).

מבחינה אנטומית נהוג גם לחלק את מסת השומן לפי אזורים בגוף, כאשר החלוקה הנפוצה ומקובלת הינה לשומן תת עורי (Subcutaneous Abdominal adipose Tissue = SAT) המחולק לקרוב לעור ועמוק, ולשומן פנימי (= Visceral Adipose Tissue = VAT) (2). בין השניים קיימים מתאמים גבוהים בנשים ובגברים והם נמצאו כחזאים במתאם גבוה לתחלואה מטבולית (3), כאשר סביר, כי VAT קשור באופן חזק יותר להמצאות גורמי סיכון מטבוליים (4). ברמה ההיסטולוגית נהוגה חלוקה לשתי רקמות שומן - שומן



טבלה מס' 1: בחינת הקשר בין פע"ג לבין רקמת השומן באופנים שונים

מגבלות	דוגמא		
לפי מתודולוגית מחקר	מחקרים תצפיתיים	קשר הפוך בין רמת פע"ג להמצאות אחוזי שומן	בעלי תוקף נמוך ברמת ההוכחה
לפי אופן הגדרת התוצאה	מחקרים קליניים בבני אדם	השפעת פרוטוקול התערבות על מדדי רקמת שומן	רוב מחקרי הרכב גוף מציגים מדדים קליניים ורמות בדם. מיעוט של מחקרים הבודקים קינטיקה של חומרים
לפי אופן הגדרת המשתנה הבלתי תלוי	בדיקת ההשפעה על הרכב הגוף	השפעת אימון גופני על אחוז ירידה בשומן	קושי במציאת רציונאל ביולוגי או מנגנון
	בדיקת ההשפעה על התפלגות השומן לפי אזורים	השפעה שונה על אטרופיה של VAT לעומת SAT	קושי בהפרדה ברורה בין האזורים באמצעי הדמיה
	בדיקת ההשפעה על מורפולוגיית הרקמה	השפעת פע"ג על גודל ומספר תאים	קושי בביצוע - צורך בביופסיות
	בדיקת ההשפעה על מטבוליזם של תא השומן	השפעה על הפרשת אדיפוקינים, על חמצון שומנים	קושי בביצוע - ניטור חייב להיעשות גם בזמן פעילות ומקשה על פרוטוקול
	השפעה אקוטית או כרונית של פעילות	השפעות מידיות של פע"ג לעומת השפעות ארוכות טווח	קושי להפריד השפעה כרונית מהשפעה אקוטית של האימון האחרון במחקר
	רמת העצימות של הפעילות	קשר בין הוצאה קלורית המבטאת עצימות לבין מדדי רקמת שומן	לרוב נבדקים פעילויות אירוביות "במתכונת קלאסית" של עצימות נמוכה, בינונית, גבוהה ולא שיטות אימון מורכבות יותר
	סוג הפעילות	השפעות של אימוני כוח לעומת אירוביים	מספר מחקרים מועט יותר על אימוני כוח, כך שהשוואה איננה הוגנת

במחקרים קצרי טווח. על אף שנמצא במחקרים מסוימים ירידה בכמות ה-VAT (כך למשל ירידה של 9.5cm^2 - לשבוע תחת הוצאה אנרגטית של 840 ק"ק לשבוע) לא היה קשר מנה תגובה (בהתחשב בכלל המחקרים) עם עצימות הפעילות (כהוצאה קלורית) לבין VAT (ואף SAT) (10). ייתכן כי פערים אלו נובעים מפיצוי באכילה בטווח הארוך ומרמזים על ההשפעה הכרונית האנרגטית של פע"ג המתוקנת על ידי הדיאטה.

מנגד בסקירה ספרותית אחרת נבדקו אמצעי התערבות שונים לירידה במשקל ביניהם פעילות גופנית עצמאית למשך בין 60-12 חודשי התערבות. נמצאו ירידה במשקל של בין 0.6 ל-7.5% וירידה של 6%-48% ב-VAT (מתחילת המחקר לסופו). במודל ניבוי שכלל את כל ההתערבויות כולל פע"ג נמצא כי היה מתאם שלילי ומובהק ($r^2=0.29$, $p=0.005$) בין אחוז הירידה במשקל לבין שיעור הירידה ב-VAT לעומת SAT (שבטא כיחס בין אחוז הירידה של VAT ל-SAT). כך ירידה מתונה במשקל הביאה להעדפה של ירידה ב-VAT בעוד ירידה גדולה במשקל לא הביאה להעדפה הזו על פני אזור ה-SAT. 10% מהשונות של שיעור הירידה של VAT לעומת SAT הוסבר ע"י ירידה במשקל ($r^2=0.105$, $p=0.004$). תוצאות אלו תומכות בהמלצות לירידה מתונה במשקל כמנרמלת מדדים מטבוליים (11). אימונים ספציפיים ומקומיים לא בהכרח ישנו אנתרופומטריה מקומית, כך לראיה, מחקר קליני אקראי שבדק אימון של כפיפות בטן (7-כ) תרגילים, 2 סטים של 10 חזרות כל אחד, 5-פעמים בשבוע ולמשך 6 שבועות) לעומת ביקורות, לא מצא הבדלים מובהקים באף פרמטר אנתרופומטרי כולל אחוזי שומן כלליים ובטניים (13).

לסיכום, השפעת פע"ג על רקמת השומן הכללית (כמסת או אחוז שומן) או לפי אזורים (SAT ו-VAT) מתווכת ככל הנראה דרך הגרעון האנרגטי שיוצרת הפעילות ובתנאי שהוא אינו מפוצה על ידי דיאטה. מרבית הירידה תהיה משומן תת-עורי עליון, בעוד שירידה ב-VAT תושג באמצעות ירידה הדרגתית במשקל.

פע"ג ורקמת השומן ברמה הסיסטמית (הרכב הגוף ופיזור השומן)

מחקרי תצפית

קיים מתאם הפוך בין רמת פע"ג לבין הרכב הגוף (SAT ו-VAT) בנשים ובגברים בנטרול גיל (4). ראיה נוספת לקשר בין רמת פע"ג לבין הרכב הגוף כאחוז שומן מגיעה מתחום הספורט הענפי. כאשר ריבדו ספורטאים צעירים (בין גיל 17-27) לפי סוג הספורט, ניכרת זיקה בין ענפי ספורט עם מנע וכדור (כמו כדורעף) לבין אחוז שומן גבוה יותר מאשר ענפי התעמלות הן בגברים והן בנשים (8).

מחקרי התערבות על כמות השומן ומיקומו

ככלל פע"ג המבוצעת בממוצע כ 16 שבועות עשויה להוריד את כמות השומן הכללי ב-0.13 ק"ג/שבוע (או 0.10% לשבוע). ענפי פעילות אירוביים (הליכה/ג'וגינג או רכיבה בגברים ובנשים) כמו גם אימוני כוח (בגברים) מביאים לשיעורי ירידה דומים במסת השומן (כ-0.10 ק"ג/שבוע או -0.10% לשבוע לערך) וזאת ללא התערבות דיאטטית (9). סקירה של 32 מחקרי התערבות (אקראיים ושאינם אקראיים) על אימון גופני (אירובי) ללא תיווך דיאטה (אך עם גירעון קלורי מהאימון) בנבדקים בעלי עודף משקל והשמנה מצאה כי כאשר ריבדו לזמני התערבות קצרים יחסית (פחות או שווה ל-16 שבועות) הייתה ירידה ממוצעת בשומן הכללי של 0.25 ק"ג שומן לשבוע. זמני התערבות גבוהים יותר (יותר או שווה ל-26 שבועות אימון) הביאו לירידה ממוצעת של 0.06 ק"ג שומן לשבוע. ההסבר לפערים משויך בין היתר להבדלים בהוצאה האנרגטית השונה בין זמני התערבות השונים. קשר מנה תגובה בין עצימות הפעילות הגופנית (כהוצאה קלורית לשבוע) לבין ירידה במסת שומן ומסת גוף נראה רק





(peptides) (15). כ-11 מתוך 17 מחקרים (65%) בסקירה העדכנית הראו עלייה בזרימת הדם לרקמה בזמן ביצוע פעילויות אירוביות (לרוב בין 50%-60% מהצ"מ עד 60 דקות) וכ-3 מתוך 5 מאמרים (60%) הראו עלייה בזרימת הדם לאחר הפעילות (1-3 שעות לאחר). קיימות השערות כי בפעילות גופנית עצימה מתרחשת ירידה יחסית בזרימת הדם לרקמת השומן (לטובת השריר ובעקבות עיכוב ע"י חומרים מכווצים). ירידה זו עשויה להסביר את הירידה בניוד חומצות השומן מרקמת השומן בעצימויות גבוהות (15).

השפעת פע"ג על רקמת השומן ברמה המטבולית

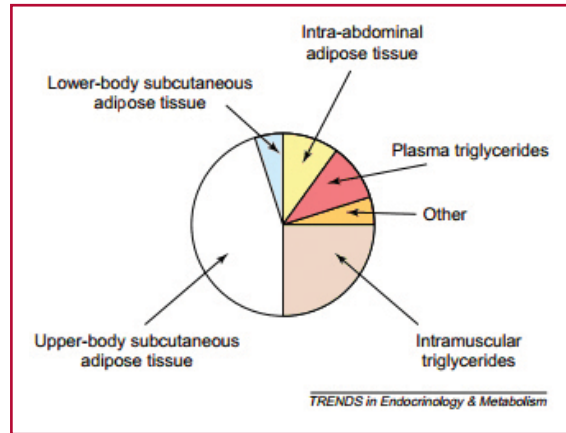
רקמת השומן מהווה איבר מטבולי פעיל. במצב שובע ליפוגנזה תתרחש בעקבות שינוע גלוקוז דרך Glut4 ופירוקו לגליצרול 3 פוספט. בהשריית אינסולין (מאקטב) תתרחש אסטרפיקציה לכדי טריגליצרידים לאגירה ויגבר השינוע של הנ"ל. מנגד מצבי רעב או פע"ג משרים אפקט קטבולי על רקמת השומן הבא לידי ביטוי בעקבות השפעת קטלואמינים (אדרנלין המשפיע ביותר Natriuretic peptides, (16) וייתכן כי גם הודות להשפעת קורטיזול והורמון גדילה. תוצרי הליפוליה (גליצרול וחומצות שומן) מנוידים לכבד ולשרירים (2, 15).

ככל שרמת העצימות של הפע"ג עולה (כביטוי של צ"מ) עולה הנוכחות של חומצות שומן בסירקולציה (הן משינוע מרקמת השומן, אך גם ממקורות אחרים), כאשר האוקסידציה שלהן בביטוי שיא בעצימות בינונית (כ-65% מצ"מ לערך) (12,17). קצב הליפוליה אינו שונה בין מאומנים ללא מאומנים תחת ביצוע פרוטוקול אימון זהה (17).

מנגד קיימת אינטראקציה בין מידת ההשמנה לבין קצב הליפוליה והאוקסידציה, כאשר ככל שמידת ההשמנה גדולה יותר מידת הליפוליה בעקבות אימון גופני אירובי (50% מהצ"מ ל-90 דק') נמוכה יותר ומידת האוקסידציה של חומצות שומן מהאדיפוצטים נמוכה יותר (18).

ה-Uptake והפינוי של חומצות שומן על ידי רקמת השומן נבדקו בפרוטוקול שכלל ביצוע ריצה של שתיים בעצימות של 64%

תרשים מס' 1: תרומה יחסית משוערת למטבוליזם של שומן בעקבות פע"ג בינונית (12)



פע"ג ורקמת השומן ברמה הלוקלית מורפולוגיה, היסטולוגיה, פיזיולוגיה ומטבוליזם

השפעת פע"ג על תאי השומן - מורפולוגיה

אימון אירובי של 80% מהצ"מ על אופניים כ-4-5 פעמים בשבוע למשך כ-20 שבועות הוריד את גודל תאי השומן (נבדק בביופסיה תת עורית מאזור האגן) הממוצע מ- 0.4 ± 0.13 ל- 0.36 ± 0.13 מ"מ² ($p < 0.05$) בכלל הנבדקים. מנגד לא הייתה השפעה על מספר תאי השומן. כמו כן בריבוד למין לא נצפתה השפעה מובהקת על גודל התאים בנשים, אך גם לא על הירידה באחוז השומן (14). במחקר סקירה חדש ומקיף מסכמים החוקרים כי הראיות הקיימות תומכות בטעון כי תאי השומן יורדים בגודלם (משקלם) בעקבות פע"ג (15).

השפעת פע"ג על היסטולוגיה ורקמת השומן

הורמון פוליפפטידי חדש שהתגלה בשם Irisin מופרש מרקמת שריר הן בעכברים והן בבני אדם בביטוי גבוה יותר לאחר ביצוע פעילות גופנית אירובית (3 שבועות על גלגל ריצה בעכברים ו-10 שבועות אימון אירובי בבני אדם). העלייה ברמות ההורמון (בבדיקה ב Westren blot) היתה מובהקת לעומת הביקורת וגבוהה משמעותית והיתה במתאם לביטוי גבוה יותר של mRNA בתאי השריר. הורמון זה הוא אחד המתווכים בתקשורת שריר-שומן ומגביר Browning של WAT ל-BAT (שינוי בתכונות תא שומן לבן והפיכתו לבעל תכונות של תא שומן חום) הבאות לידי ביטוי בהגברת התרמוגנזה הכללית. כמו כן מיוחסים להורמון שיפורים במטבוליזם של סוכר (ירידה באינסולין באזאלי, הורדת עקומות סוכר) ויש משקל גוף נמוך יותר לעומת עכברי ביקורת (7).

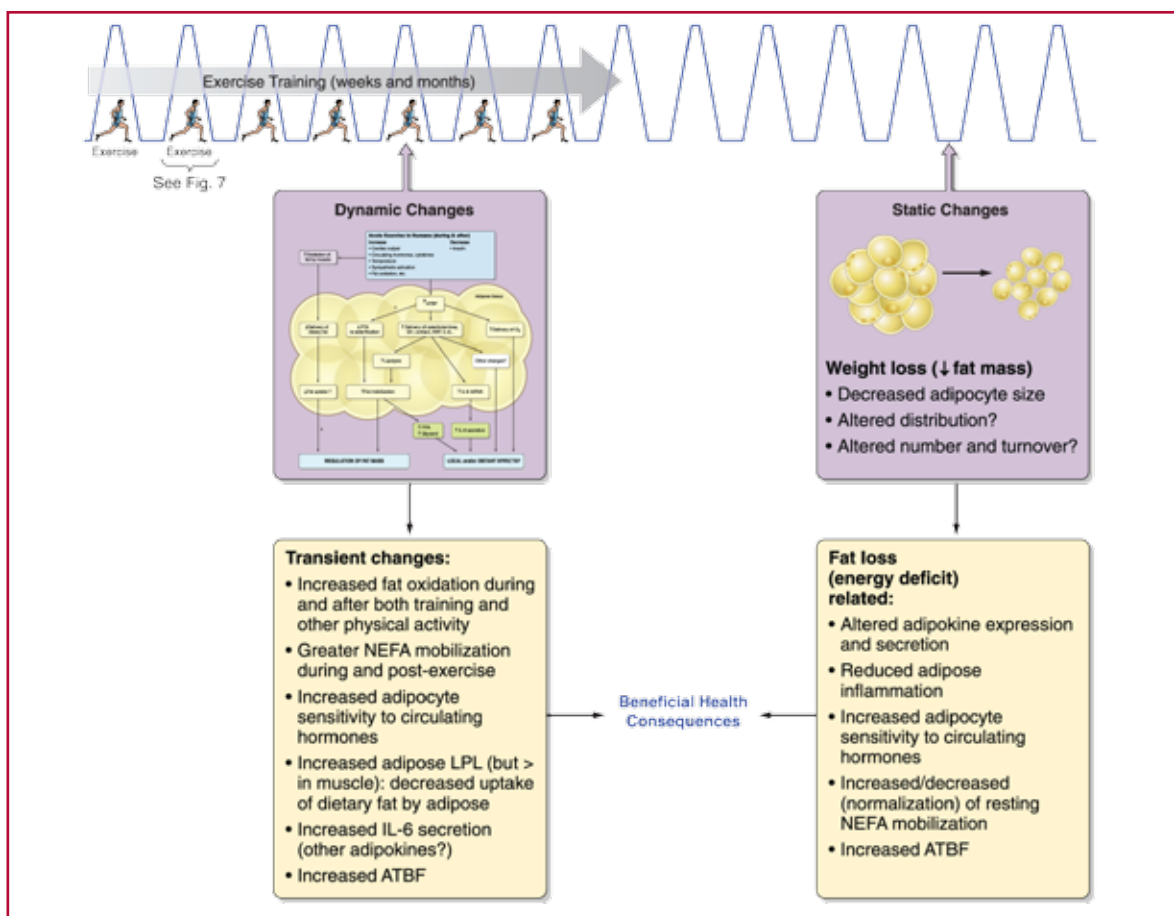
השפעת פע"ג על רקמת השומן ברמה הפיזיולוגית

בזמן פע"ג ניכרת עלייה בזרימת הדם אל רקמת השומן. הניידות והנגישות של גורמים ביולוגיים ספציפיים ולא ספציפיים לרקמת השומן (חלקם בעלי תגובה לפע"ג) כמו הורמונים וניוד חומצות השומן תלוי בריכוזם, אך גם בזרימת הדם: ניוד = ריכוז * זרימת הדם. זרימה מוגברת זו בעקבות פעילות משויכת להעלאה בתפוקת הלב, אך גם להפרשה מוגברת של חומרים וזודיאליטיים כמו אפינפרין וחלבונים ואזודיאליטיים המופרשים משריר הלב (קרויים Natriuretic peptides).

אימונים ספציפיים ומקומיים לא בהכרח ישנו אנתרופומטריה מקומית, כך לראיה, מחקר קליני אקראי שבדק אימון של כפיפות בטן לעומת ביקורות, לא מצא הבדלים מובהקים באף פרמטר אנתרופומטרי כולל אחוזי שומן כלליים ובטניים



תרשים מס' 2: השפעות פע"ג מיידיות וארוכות על רקמת השומן (15)



קיימות השפעות אנדוקריניות כרקמה מפרישה של לפטין בעיקר (ירידה ברמות) ותגובות מוגברות לאפינפרין ואותות מאקטבי ליפוליה. חלק מההשפעות המיוחסות נובעות מהגברת הזרימה הדמית אל הרקמה.

מהצח"מ בקרב 8 גברים צעירים במשקל תקין ע"י מדידתו בהפרשים בין דם עורקי לורידי ברגל אחרי הפעילות (לפני ואחרי צריכת ארוחה). נמצא כי האימון המקדים העלה את זמן הפינוי של חומצות השומן מן הדם, מה שהעיד על עיכוב פוסטפרנדיאלי של קליטת שומן ברקמת השומן. כמו כן הייתה עלייה בקליטת הגלוקוז ברקמת השומן לאחר פעילות ובזרימת הדם (19).

לסיכום

רקמת השומן הינה אחת מהצמחים המטבוליים המושפעים מפעילות גופנית. פעילות גופנית משפיעה על רקמת השומן ברמות השפעה שונות החל ברמה המורפולוגית וההיסטולוגית, כמו גם ברמה המטבולית. האפקט על רקמת השומן מגיע אם ע"י הגרעון הקלורי אשר היא יוצרת ואם ע"י עירור אנדוקריני ועצבי. בעוד האפקט הראשון נותן ביטוי קלאסי, כמצופה, של ירידה באחוזי שומן, האפקט השני מביא לביטויים מורכבים יותר הן באדיפוקינים המוכרים והן בהורמונים וחומרים מוכרים פחות. סביר כי שני האפקטים קשורים זה בזה. כמו כן, יש לזכור כי לפעילות גופנית יש אפקט מידי (מוקדם או מאוחר) היינו אקוטי, ואפקט מצטבר (לא נידון בהרחבה), היינו כרוני. ניתן להסתכל על האפקטים הבריאותיים הכרוניים של הפעילות הגופנית כמצטברים אקוטיים וקיים קושי בבידוד האפקט של "האימון האחרון" במתודולוגיית מחקר שכזו.

המאמר, כולל רשימת המקורות, מופיע באתר מכון תנובה למחקר

השפעות מטבוליות-אנדוקריניות

רקמת השומן כאיבר אנדוקריני מפרישה מגוון אדיפוקינים, ביניהם המוכרים והנחקרים: לפטין ואדיפונקטין, אשר לשניהם השפעות מורחבות וסיסטמיות על צמחים מטבוליים חשובים בגוף. הראשון קשור בהגברת השינוע והאוקסידציה של חומצות שומן הן בשריר והן בכבד, בעוד השני קשור בהגברת השינוע והאוקסידציה בשני איברי המטרה הללו וגם בלב (20).

במאמר סקירה בנושא כ-7 מתוך 9 מאמרים (78%) הצביעו על ירידה ברמות לפטין בדם בעקבות פע"ג אקוטית אחרי הפעילות (1 מתוך 7 היה על אימוני כוח). עיקר ההשפעה נראתה כאשר משך הפעילות עלה 60 דק' או על 800 קק"ל. השפעות כרוניות של פע"ג על הורדת רמות לפטין בדם הגיעו במחקרים בהם לרוב הייתה ירידה במסת השומן הכללית. באשר לאדיפונקטין התוצאות אינן חד משמעיות הן בציר האקוטי והן בציר הכרוני (20).

לסיכום, פע"ג (אירובית, לרוב) משפיעה על רקמת השומן במספר אופנים: מגבירה את נידוד חומצות השומן מתאי השומן לפריריה ומגבירה אוקסידציה בפריריה (בשיאה בפע"ג בינונית), ומעכבת קליטת חומצות שומן פוסטפרנדיאלית ע"י האדיפוציטים. כמו כן



הראיות הקיימות
תומכות בטעון כי
תאי השומן יורדים
בגודלם (משקלם)
בעקבות פעילות
גופנית. אימון אירובי
של 80% מהצח"מ
על אופניים כ-4-5
פעמים בשבוע למשך
כ-20 שבועות הוריד
את גודל תאי השומן
(נבדק בביופסיה תת
עורית מאזור האגן)

השפעת רקמת השומן על העצם

פרופ' צופיה איש-שלום

מומחית לרפואה פנימית, אנדוקרינולוגיה וסוכרת. מנהלת היחידה למטבוליזם העצם והסידן, מרכז רפואי רמב"ם, הפקולטה לרפואה - הטכניון, חיפה

קיימים קשרים הדוקים בין רקמת השומן והעצם. קשרים אלה מורכבים מהשפעה מקומית ומערכתית באמצעות ציטוקינים והורמונים, שנוצרים ברקמת שומן או בהשפעתה ברקמות אנדוקריניות אחרות כגון הבלב. יחסי הגומלין בין רכיבי מערכת זו נחקרים ברמת תרבויות רקמה, בעלי חיים, תצפיות ומחקרי התערבות בבני אדם. תובנות חדשות, שנרכשו ממחקרי הנדסה גנטית בעכברים וממצבים קליניים כגון Anorexia Nervosa, שופכות אור על מנגנונים פיזיולוגיים, המקשרים בין צבירה ושמירה על מסת העצם לבין שימוש באנרגיה ויצירת מסת תאי שומן.

או אחר מווסתת על ידי הורמונים וציטוקינים. התמיינות תאי גזע לאוסטיאובלסטים מואצת במצבי חבלה בעצם ובתקופת הגדילה המהירה בגיל ההתבגרות. גורמי שעתוק תאיים חיוניים לתהליך זה, העיקריים שבהם: Osterix ו-Runx2/Cbfa1. לעומת זאת מעבר מתאי גזע למסלול תאי שומן מתבצע בעקבות שפעול הקולטן הגרעיני PPAR γ 2 (Peroxidase proliferator - activated receptor γ 2). על ידי חומצות שומן אנדוגניות או גורמי שפעול חיצוניים (3), כגון תרופות ממשפחת ה-thiazolidinediones או בקצרה TZDs (המוכרות שבהן Rosiglitazone ו-Pioglitazone). תרופות אלה משפרות את התגובתיות לאינסולין, אך במקביל גורמות להשמנה קלה ומעלות את מספר תאי השומן בלשד העצם על חשבון תאים בוני עצם. כתוצאה מכך שימוש ממושך בתרופות אלה כרוך בעליה בהירעות שברים אוסטיאופורוטיים (4).

"מתג" המעבר ממסלול תאי עצם למסלול תאי שומן לא יוצר הכוונה למסלול אחד בלבד, כך שתאי שומן מתקיימים בכפיפה אחת עם תאי עצם. מניחים שגורמים גנטיים משפיעים על פעולת ה"מתג" במצבים פיזיולוגיים ופתולוגיים כאחד.

דוגמא נוספת לכך היא תגובת השלד לטיפול בגלוקוקורטיקואידים. טיפול זה ניתן לדיכוי תהליכים אוטואימוניים, לדיכוי מערכת החיסון לשמירת על אברים מושלמים ועוד. כ-50% מהחולים הנוטלים טיפול כרוני ממושך סובלים משברים אוסטיאופורוטיים. אבוד העצם הינו מהיר ומתרחש כבר בחודשים הראשונים מתחילת הטיפול. בהשפעת הגלוקוקורטיקואידים מתרחשת השמנה מרכזית ניכרת וכן עליה ניכרת בכמות תאי השומן בלשד העצם ובעצם הספוגית, בחוליות עמוד השדרה וירידה במספר ובפעילות האוסטאובלטים,

כחות המחלות הקשורות בהפרעות בהרכב הגוף (השמנה ואוסטיאופורוזיס) עולה בהתמדה בעשורים האחרונים ומגיעה למימדי שיא בקרב האוכלוסיה. במקביל מתרחבת הבנת התהליכים הקשורים בווסת של התמיינות הרכיבים התאיים של רקמת השומן והעצם (1). ויסות יחסי הגומלין בין רקמות אלה מתרחש בשתי רמות עיקריות: ברמת ההיפותלמוס וברמת לשד העצם. ההיפותלמוס משפיע על יחסי רקמת העצם והשומן באמצעות מערכת העצבים הסימפטטית תוך בקרת תיאבון, רגישות לאינסולין, שימוש באנרגיה ו-Skeletal remodeling. בלשד העצם האוסטאובלסטים (תאים בוני עצם) ותאי שומן נוצרים ממקור משותף. תובנות חדשות, שנרכשו ממחקרי הנדסה גנטית בעכברים וממצבים קליניים כגון Anorexia Nervosa, שופכות אור על מנגנונים פיזיולוגיים, המקשרים בין צבירה ושמירה על מסת העצם לבין שימוש באנרגיה ויצירת מסת תאי שומן (2).

מקור משותף לתאי השומן והעצם

לתאים של שתי רקמות כה שונות במבנה ובמראה, רקמת השומן (הרכה והמרפדת) ורקמת העצם (הקשה והמייצבת), יש "הורה" משותף תאי סטרומה פלורופוטנטיים (תאי גזע מונוכימליים = תאי אב). גם תאי השריר והסחוס מתמיינים מאותו תא אב. לשד העצם מקיף את קוריות העצם הספוגית (Trabecular bone) בשלד. הוא מכיל תאי סטרומה פלורופוטנטיים, תאי דם לבנים ואדומים, תסיות ותאי אב שלהם. התמיינות התאים לסוג תא זה



תוארו מקרים של

אוסטאומלציה

באנשים עם השמנת

יתר. תופעה זו

מחמירה במיוחד

לאחר ניתוחים

בריאטריים מסויימים,

בגלל פגיעה בספיגת

הסידן וויטמין D

במעיי באנשים שסבלו

מחסר ויטמין D עוד

לפני הניתוח. אי לכך

מומלץ להתייחס

למצב ספיקה של

ויטמין D ושמירה על

בריאות העצם בעת

התערבות טיפולית

בחולים עם השמנת

יתר, בין אם מדובר

בהתערבות תזונתית

התנהגותית שנועדה

להשלת קילוגרמים

רבים או כירורגיה

בריאטרית



לפטין

הלפטין הוא הורמון נוסף בעל השפעה משמעותית על העצם. הוא מיוצר בתאי שומן ומשפיע על המאזן האנרגטי, תיאבון ופוריות. השפעתו של לפטין על העצם בבני אדם מורכבת, ועדיין מהווה חידה ונושא למחקר עם תוצאות מעוררות מחלוקת. השפעה זו משתנה לפי גיל, מין, הרכב גוף ואתרי השלד השונים. במחקרים תצפיתיים מדווח על קשר חיובי או שלילי בין לפטין לצפיפות העצם, בעיקר לאחר תקנון למסת גוף (8-13).

במחקרים בסיסיים *in vitro* הודגמו שני מנגנוני השפעה: השפעה ישירה על תאי העצם והשפעה במסלול בלתי ישיר באמצעות מערכת העצבים המרכזית.

השפעה ישירה: מספר קבוצות חוקרים בלתי תלויות הדגימו נוכחות של קולטנים ללפטין על האוסטיאובלסטים והכונדרוציטים (תאי שחוס) (14,15). במערכות ניסוי *in vitro* הלפטין מגביר התמיינות ושגשוג של האוסטיאובלסטים (תאים בוני עצם) והכונדרוציטים (15,16) ובכך עשוי לסייע להאצת הגדילה (17). כמו כן הוא מאיץ שקיעת מינרלים בעצם (18,19). בנוסף לכך לפטין בולם ישירות את התמיינות האוסטיאוקלסטים (תאים מפיקי עצם) (20), מפחית את יצור ה-RANK (קולטן החיוני להתמיינות האוסטיאוקלסטים) וה-RANK-ligand (ציטוקין המיוצר על ידי האוסטיאובלסטים אשר חיוני להתמיינות אוסטיאוקלסטים). במקביל לפטין מעלה את רמת ה-Osteoprotegerin - קולטן של ה-RANK-ligand - ובכך בולם את התמיינות האוסטיאוקלסטים. מכלול ההשפעות המקומיות של הלפטין נועד לשימור השלד, היות ושלד חזק יותר הכרחי לנשיאת כמות גדולה של רקמות רכות, כולל רקמת שומן.

כתוצאה מהתמיינות מועדפת של תאי גזע לתאי שומן (5). מצב נוסף בו קיימת העדפה של מסלול התמיינות לתאי שומן, הנו תהליך ההזדקנות. לשד העצם בגופי החוליות עשיר בתאי שומן על חשבון רקמת העצם. ניתן להדגים זאת באמצעות תהודה מגנטית (MRI) (6).

השפעת הורמונים המיוצרים ברקמת השומן (אדיפוקינים) על העצם

רקמת שומן הנה רקמה אנדוקרינית המייצרת מספר רב של הורמונים וציטוקינים בעלי השפעה על אברי מטרה סמוכים או מרוחקים כגון העצם. המונח אדיפוקינים (adipokines) ממקור יווני (adipo - שומן; kinos - תנועה) לעתים מתייחס למכלול התוצרים של רקמת השומן, חלקם ציטוקינים בעלי השפעות חיסוניות וחלקם הורמונים בעלי השפעה אנדוקרינית טיפוסית, נראה נכון יותר להשתמש במונח Adipose derived hormones, בעת התייחסות ייעודית להורמונים המיוצרים על ידי רקמה זו.

אסטרוגן

ההורמון הראשון שתואר כמקשר בין רקמת השומן והעצם היה האסטרוגן, שנוצר בתאי שומן מאנדרוגנים (הורמוני מין זכריים) המגיעים ממחזור הדם. צוין, שבנשים לאחר המנופאוזה יצור האסטרוגן ברקמת שומן מסייע בשמירה על מסת העצם (7).





חיובית על השלד, כנראה באמצעות מנגנון השפעה פריפרי, אך דרושים מחקרים בהיקף נרחב יותר לביסוס השערה זו.

אדיפונקטין (Adiponectin)

אדיפונקטין הנו הורמון נוסף המיוצר על ידי תאי שומן. הוא מעלה רגישות לאינסולין. רמת הורמון זה יורדת בהשמנה ובסוכרת (33,34). אוסטאובלסטים (תאים בוני עצם) מכילים קולטנים להורמון זה (35). הודגם שאדיפונקטין מאיץ את התמיינות האוסטאובלסטים וכולם התמיינות ופעילות של האוסטאוקלסטים (תאים מפרקי עצם) בתרבויות רקמה. כמו כן הוא מפחית את פירוק העצם ומעלה את מסת העצם בעכברים (36). לעומת זאת נצפה שאדיפונקטין קושר פקטורי גדילה ומפחית רמת אינסולין במחזור הדם וכך עשוי להפחית את ההשפעה האנבולית על העצם (37).

במחקרי חתך בודדים בבני אדם הראו יחס הפוך בין רמת אדיפונקטין בדם לצפיפות העצם בבנות בגיל ההתבגרות, אשר התבטל לאחר תקנון למסת שומן ושלב ההתבגרות המינית (38); בנשים וגברים בוגרים, היחס ההפוך נשמר גם לאחר תקנון למסת שומן (39).

ריסיסטיין (Resistin)

הורמון המיוצר על ידי תאי שומן, נתגלה בשנת 2001 וזכה לשם זה היות והזרקתו גרמה לעמידות לאינסולין בעכברים. אם כי במחקרים נוספים הועלה ספק לגבי השפעתו על עמידות לאינסולין והשמנה. כמין הוא נקשר לעידוד תהליכים דלקתיים ועליה ברמת ציטוקינים הקשורים בתהליכים אלה.

ריסיסטיין מעלה במידה קלה התמיינות אוסטאובלטים בתרבויות תאים ובתרבויות רקמה (40). מאידך הוא מגביר התמיינות אוסטאוקלסטים (תאים מפרקי עצם) בתרבויות לשד עצם. מאון תהליכים אלה ומשמעותם ברמת מסת העצם טרם נבחנו.

רקמת שומן והורמונים מווסתי מטבוליים סידן ועצם

ירידה ברמת 25OHD (מטבוליט של ויטמין D) המיוצר בכבד ומשמש סמן למצב הספיקה של ויטמין D באדם (נצפתה באופן עקיבי בהשמנת יתר (41). תופעה זו הוסברה על ידי לכידת ויטמין מסיס שומן זה בתוך תאי השומן. מאידך נצפה שויטמין D בולם התמיינות תאים אלה (42). ויטמין D חיוני למינרליזציה של השלד. תוארו מקרים של אוסטאומלציה - פגיעה במבנה העצם והגברת שבריותה בגלל ליקוי במינרליזציה באנשים עם השמנת יתר (43). תופעה זו מחמירה במיוחד לאחר ניתוחים בריאטריים מסוימים, בגלל פגיעה בספיגת הסידן וויטמין D במעי באנשים שסבלו מחסר ויטמין D עוד לפני הניתוח. אי לכך מומלץ להתייחס למצב ספיקה של ויטמין D ושמירה על בריאות העצם בעת התערבות טיפולית בחולים עם השמנת יתר, בין אם מדובר בהתערבות תזונתית התנהגותית שנועדה להשלת קילוגרמים רבים או כירורגיה בריאטרית.

רקמת שומן - הורמונים המיוצרים על ידי תאי בטא בלבב והעצם

רמות גבוהות של אינסולין מדווחות באנשים עם השמנת יתר, כלומר עם ריבוי תאי רקמת שומן. במקביל להפרשת האינסולין, מופרשים מתאי בטא של הלבבל שני פפטידים נוספים - אמילין (Amylin) ופרפטין (Preptin). לכולם השפעה סינרגיסטית על משק הסוכר ובנוסף לכך השפעה על מטבוליום העצם. הם מעודדים גשוג אוסטאובלטים ובנית עצם כתוצאה מכך. בנוסף לכך לאמילין

השפעה מרכזית: בנוסף להשפעה ישירה על העצם, לפטין משפיע על ההיפותלמוס. ה-Arcuate nucleus בתוך ההיפותלמוס הנו מרכז ויסות של צריכת מזון מול הוצאת אנרגיה, בכך שומר על מאוז אנרגיה. גרעין זה מכיל נוירונים אנאבוליים המבטאים הן את ה- agouti-related protein-1 neuropeptide Y, שפעילותם נבלמת על ידי לפטין. לעומת זאת נוירונים המבטאים POMC מופעלים על ידי לפטין. פעילות הלפטין על שני סוגי הנוירונים דומה לזו של האינסולין, כך שכל אחד משני ההורמונים מעצים את השפעת השני ברמת ההיפותלמוס (21).

חוקרים בראשותו של Karsenty הדגימו בשורה של ניסויים מתוחכמים בעכברים את השפעתו המרכזית של לפטין על העצם. הזלת לפטין לחדרי המח לעכברי wild type ולעכברים עם חסר לפטין גרמה לאבוד עצם על ידי בלימת יצירה (22) והגברת פרוק העצם (23). Parabiosis (חיבור בין עכבר אחד לשני בדומה לתיאומים סיאמיים) בין עכבר מזורק לפטין לעכבר לא מזורק לא גרם לאיבוד עצם אצל עכבר שלחדרי המוח שלו לא הוזרק לפטין, מכאן הוסק שלא מדובר במעבר לפטין במחזור הדם, אלא בהשפעתו המרכזית. חסימה של מערכת עצבים סימפטטית בטלה השפעה זו, שכנראה מתווכת על ידי קולטנים בטא אדרנרגיים באוסטאובלסטים (24). ממצא זה הוביל להשערה, שחסימת קולטני בטא באמצעים תרופתיים יכולה להועיל קלינית לטיפול באוסטאופורוזיס, אך הדבר לא הוכח בתצפיות קליניות בבני אדם בהן לא הודגם קשר עקבי בין שימוש בחוסמי בטא וצפיפות עצם, קצב אבוד עצם או שברים (26,25).

מחקרים גנטיים בעכברים תרמו גם הם להבנת מנגנון הפעולה של הלפטין בעצם. בעכברי ob/ob (עם חסר לפטין) או עכברי db/db (נטולי קולטן לפטין) נצפה נפח גבוה של העצם הספוגית בחוליות עמוד השדרה, אך כמות עצם ירודה בירך, הן ברכיב הספוגי והן ברכיב הקליפתי (Cortical) (27). שינויים דומים נצפו בעת הגבלה קלורית בעכברים.

ריבוי ממצאים, לעתים סותרים, הובילו למספר הסברים תיאורטיים באשר להשפעתו של הלפטין על העצם: השפעות בולמות בניית עצם (Antiosteogenic effects) של הלפטין ניפצו בעיקר בשלד הציר, כלומר בחוליות עמוד שדרה ואילו ההשפעות האנבוליות נראו בעיקר בשלד הגפיים. ניתן לשער שלפטין מעודד את בנית שלד הגפיים, כדי לשאת מסת גוף גבוהה ואילו במצבי רעב מתרחש תהליך הפוך.

ייתכן שללפטין השפעה ביפאזית על עצם קורטיקלית, כלומר השפעה מיטיבה במינונים נמוכים והשפעה מזיקה במינון גבוה. מצב זה יכול להיות מתורגם לתרחיש קליני, כך שמתן לפטין במצבי חסר יועיל לעצם, ואילו מתן מינון עודף יאיץ את אבוד העצם בגלל פעילות מוגברת של המערכת הסימפטטית.

לפטין בבני אדם

מחקרים מעטים על קבוצות קטנות בדקו את השפעת הלפטין בבני אדם. Farooqi נתן טיפול תחליפי בלפטין לילדה בת 9 וגרם בכך לירידה במשקל ועליה במסת עצם (28). במחקר נוסף ניתן טיפול בלפטין במשך 3 חודשים ל-8 נשים עם Hypothalamic amenorrhea. הטיפול גרם לעליה משמעותית ברמת האסטרדיל, IGFI, פוספטזה בסיסית ספציפית לעצם ו-Osteocalcin (29). מחקר זה מעלה אפשרות למספר מנגנונים בלתי ישירים להשפעתו של לפטין על העצם.

יחס הפוך בין רמות לפטין לפרוק העצם נמצא במבוגרים צעירים (30) ובנשים פוסטמנופאוזליות לאחר תקנון למסת שומן (31) או BMI (32). כמו כן נמצא יחס חיובי בין לפטין לצפיפות העצם בכל אתרי השלד (10). מחקרים אלה מחזקים את ההשערה שבבני אדם ללפטין יש השפעה

נשים

היפראינסולינמיות

מייצרות כמויות

גבוהות יותר

של אסטרוגנים

ואנדרוגנים בשחלה.

בנוסף לכך אינסולין

כולם יצור חלבונים

קושרי הורמונים

בכבד, ובכך מאפשר

חשיפת עצם לריכוזים

גבוהים יותר של

הורמוני מין חופשיים,

בעלי פעילות ביולוגית

ברמת גרעיני התאים

ובכך מוביל לעליה

במסת העצם.

בהיפראינסולינמיה

מתרחשת עליה

ברמת חומצות שומן

רוויות, שמסוגלות

בלווא את יצור

האוסטאוקלסטים. אי

לכך במחקרים קליניים

נצפתה צפיפות

עצם גבוהה במצבי

היפראינסולינמיה





מפרישים פחות לפטין ואדיפונקטין ופעילות אנזים הארומאטאז (אנזים ההופך אנדרוגנים לאסטרוגן) בהם נמוכה יותר וכתוצאה מכך יצור האסטרוגן על ידם נמוך יותר (44) לעומת האדיפוציטים הפריפריים. לעומת זאת רמות גבוהות יחסית של ציטוקינים מעוררי דלקת (IL-6 ו-TNF α), שקשורים בהאצת אבוד עצם נצפו בחולים עם השמנה מרכזית.

לסיכום

קיימים קשרים הדוקים בין רקמת השומן והעצם. קשרים אלה מורכבים מהשפעה מקומית ומערכתית באמצעות ציטוקינים והורמונים, שנוצרים ברקמת שומן או בהשפעתה ברקמות אנדוקריניות אחרות כגון הלב. יחסי הגומלין בין רכיבי מערכת זו נחקרים ברמת תרבות רקמה, בעלי חיים, תצפיות ומחקרי התערבות בבני אדם. האקסיומה השלטת הגורסת שלרובי רקמת שומן השפעה מגנה על השלד הופרכה בחלקה. אכן תת משקל והיעדר רקמת שומן הם גורם סיכון לאוסטיאופורוזיס ושבירים, אך גם משקל עודף מגביר סיכון לשברי צוואר הירך בגברים ולשבירי גפיים בנשים. כל האמור במאמר סקירה זה מהווה הצצה ראשונית לתחום שיוביל בעתיד להכרה והבנה של מנגנונים חדשים ומורכבים המקשרים בין רקמות השומן, השריר והעצם.

המאמר, כולל רשימת המקורות, מופיע באתר מכון תנובה למחקר

השפעה דמוית קלציטונין, כלומר הוא בולם התמיינות ושרידות של האוסטאוקלסטים, תאים מפרקי עצם. פרפטין הנו חלבון Asp(69) Leu(102) של pro-IGF-II. רמות גבוהות של IGF II והחלבון הקושר שלו נמצאו קשורות לצפיפות עצם גבוהה מאוד במצבי Chronic hepatitis C. פרפטין מעלה את ההתמיינות, הפעילות והשרידות של האוסטאוקלסטים, ובעתיד אולי יוכל לשמש כאמצעי טיפולי אנאבולי. עד כה לא הודגמה השפעה של חלבון זה על תאים מפרקי עצם.

בנוסף לכך אינסולין משפיע ישירות על עליה במסת העצם. נשים היפראינסולינמיות מייצרות כמויות גבוהות יותר של אסטרוגנים ואנדרוגנים בשחלה. בנוסף לכך אינסולין בולם יצור חלבונים קושרי הורמונים בכבד, ובכך מאפשר לחשיפת העצם לריכוזים גבוהים יותר של הורמוני מין חופשיים בעלי פעילות ביולוגית ברמת גרעיני התאים ובכך מוביל לעליה במסת העצם. בהיפראינסולינמיה מתרחשת עליה ברמת חומצות שומן רוויות, שמסוגלות לבלוט את יצור האוסטאוקלסטים. אי לכך במחקרים קליניים נצפתה צפיפות עצם גבוהה במצבי היפראינסולינמיה.

השפעת מיקום רקמת השומן על העצם

עדויות מחקריות מסוימות מצביעות על הבדלים בהשפעת רקמת השומן על מטבוליזם העצם לפי מיקומה בגופנו. לדוגמה אדיפוציטים בשומן המקיף את המעיים (Visceral adipocytes)

עדויות מחקריות

מסוימות מצביעות

על הבדלים בהשפעת

רקמת השומן על

מטבוליזם העצם

לפי מיקומה בגופנו.

לדוגמה אדיפוציטים

בשומן הויסצלי

מפרישים פחות

לפטין ואדיפונקטין

ופעילות אנזים

הארומאטאז (אנזים

ההופך אנדרוגנים

לאסטרוגן) בהם

נמוכה יותר וכתוצאה

מכך יצור האסטרוגן

על ידם נמוך יותר,

לעומת האדיפוציטים

הפריפריים. לעומת

זאת רמות גבוהות

יחסית של ציטוקינים

מעוררי דלקת

הקשורים בהאצת

אבוד עצם נצפו

בחולים עם השמנה

מרכזית



א.ל. בת 42 גובה 162 הגיעה אלי לפני כשנה כשהיא במשקל 85 ק"ג עם השמנה בטנית מאד מאד בולטת. לחץ דם 160/100 מטופלת בקלוריל, גלוקוז בצום 155, HbA1c 8.6, LDL 161, לא עושה ספורט.

כששאלתי אותה מהן המטרות שלה, היא ענתה "שתרד לי הבטן" במהלך מס' חודשים עשתה שינויים בהרגלים שלה והגיעה אמנם למשקל 77 ק"ג, אבל רכזו השומן בבטן עדיין מאד בולט ומשמעותי, וללא כל שיפור בבדיקות הדם. בשיחותינו בטאה לא פעם את הפחדים שלה לרזות, ובעיקר בהקשר של משמעות שהיא מייחסת לבטן שלה. החל ממקום בו נמצאים הפחדים, וכלה בכך שלאביה היתה כרס שאפיינה אותו ושימור הכרס שלה הוא עבורה מעין שימור זכרו וחיבור רגשי לאביה שנפטר (מסוכרת..), ידוע של"שימור" השומן יש תפקידים רבים, והדהים אותי לפגוש תפקידים "יחודיים שא' העניקה לשומן הבטני שלה.

שאלות לפסיכולוגית:

- **אילו תפקידים ומשמעויות יכולות להיות ל"בטן" עבור נשים בעלות השמנה בטנית?**
- **כיצד ניתן לשחרר את א' מהפחד לרזות ו"לאבד" את הבטן שלה?**

לשמר את הזיכרון/הקשר עם אביה שנפטר וכן מקום שמחזיק עבורה פחדים וחרדות. יתכן, שהשומן מהווה עבורה שכבת הגנה מפני פגיעות ויתכן, שויתור עליו, יהפוך אותה לחשופה ופגיעה יותר. אולי יחייב אותה להיות במגע עם פחדיה ובכלל עם עולמה הרגשי, כולל זיכרונות טראומטיים מן העבר, שהיא מעדיפה לא להיות איתם במגע. אנו יודעים, שהשמנה בטנית מהווה גורם סיכון להתפתחות סוכרת, שזו המחלה שאביה נפטר ממנה - האם בלא מודע היא מזדהה עמו ומובילה את עצמה לסיום חיים דומה?? הדיאטנית לא פירטה האם הייתה "ילדה של אבא", ולכן הרבה מהזדהויותיה המודעות והלא מודעות קשורות אליו? ולכן גם רוצה לשמר אותו "חי" בתוכה? או האם היה אב נעדר רגשית, שדווקא אחרי מותו כך מחפשת קירבה, שאף פעם לא הייתה? מעין געגוע למשהו חסר? היא גם לא ציינה האם המטופלת נשואה/רווקה/גרועה? אימא לילדים? האם עובדת? האם מסופקת מהקריירה המקצועית שלה? כל הנ"ל הם נתונים חשובים, שיכולים להאיר עוד רבדים ומשמעויות בתפקיד ההשמנה הבטנית הספציפית של אישה זו. לדוגמא: אישה רווקה בגיל זה עולה שאלה על קשייה ביצירת אינטימיות רגשית ומינית עם בני המין השני ואז עולה שאלה האם כך יוצרת מצב של להיות בלתי נראית ע"י גברים? מעין חומת מגן מהזדהויות לחיזור והיכרות? באם היא אישה נשואה עם ילדים לעיתים הקושי הוא בחיבור שבין אימהות ליצירות/מיניות לדוגמא חלק מהנשים שהופכות לאימהות מתקשות לשלב אימהות ומיניות, להימשך מינית לגבר, שהוא גם אב ילדיהן, וההשמנה היא הן ביטוי והן הגנה מפני קושי זה, או שההשמנה היא דרכה לשמור על עצמה מפיתויים מיניים בחוץ, מעין יצירת גבול חיצוני כי לא סומכת על גבולותיה הפנימיים. גם גילה, גיל 42, הוא משמעותי במובן, שמתחילים לחול בו שינויים הורמונאליים, זוהי לא פעם גם צומת רגשית, שבה נשים (ואף גברים) בודקים מה השינוי בחייהם וחווים בהתאם תחושת סיפוק או אכזבה והחמצה (משבר גיל ה-40). הייתי מציעה לדיאטנית להרחיב את חקירתה עם המטופלת א' בהתאם לנושאים שהעליתי ולחדד יותר את הנושאים שכבר עלו ביניהן: למשל, היא ציינה שבבטנה נמצאים הפחדים שלה, אז אפשר לשאול: "ומה יקרה לאותם פחדים אם השומן יפחת?" או "איך הפחתת השומן בבטן תשפיע על הפחדים, אשר שמורים בה? ובאשר לחיבור לאביה, אולי כשמבינה שכך משמרת את זיכרונה בתוכה, תוכל לחשוב על דרך אחרת לעשות זאת, מבלי לפגוע בבריאותה ובדימוי הגוף שלה. כמו כן אפשר לבדוק מתי החלה ההשמנה באזור הבטן והאם קשורה לאירועי חיים ספציפיים? כמובן, שמומלץ להציע למטופלת הנ"ל לשלב לצד הטיפול הדיאטני, גם טיפול פסיכולוגי כדי להעמיק חקירה והבנה של הנושאים שציינת לעיל וכדי לפתוח נושאים נוספים, שקשורים לסיפור חייה הייחודי.

תגובת הפסיכולוגית אורלי פישר, פסיכותרפסטית

פסיכואנליטית בכירה (M.A), עמיתה במכון ת"א

לפסיכואנליזה בת זמננו.

השמנת יתר בכלל והשמנה בטנית בפרט הן בעיות בעלות אופי פיזיולוגי ונפשי כאחד. לצד הגורמים הגנטיים, ההורמונאליים, הרגלי התזונה, היעדר פעילות ספורטיבית וכ"ד, שתורמים להיווצרותה, קיים בד"כ גם מרכיב נפשי-רגשי מהותי בהתהוות סימפטום זה, ולכן עלינו המטפלים לנסות ולהבין את ההשמנה כחלק ממארג החיים הכללי של האדם ולא כאלמנט פיזיולוגי בלבד. למשל: באיזה אופן סימפטום זה עוצר את האדם מלחיות את חייו במלואם ואיך היו נראים חייו אחרת בלעדיו? האם משתמש בהשמנה כהגנה מפני הגשמה עצמית? הצלחה מקצועית? הגנה מהזדהויות לאינטימיות ולקירבה? השמנת יתר, בהיבט הרגשי שלה, קשורה בד"כ לאכילה רגשית, כלומר: אכילה כאמצעי למיסוך רגשי ודרך להקהות תחושות מכאיבות כמו בדידות, כעס, יאוש, דכדוך, שעמום ועוד. לעיתים מקורה בטרואמה מהעבר (מינית או אחרת) או אפילו מלמידת הרגלים בבית: הורים שניחמו את ילדם באמצעות אוכל כשביטא מצוקה, והורים שפנו בעצמם לאכילה ברגעי קושי.

בהיבט גופנפש - הבטן הוא אזור אנרגטי רגשי רב עוצמה. באופן מעניין גם בחשיבה ההינדואיסטית-בודהיסטית מאמינים שבאזור הבטן ממוקמות שתיים מתוך שבע הצ'אקרות (מרכזי אנרגיה) המרכזיות בגופנו (צ'אקרת המין וצ'אקרת מקלעת השמש), דבר שמעצים את החשיבות האנרגטית והנפשית של הבטן גם מהסתכלות זו. באזור הבטן מתרכזים הרבה מתחים רגשיים, אמוציות וזיכרונות גופניים של חוויות מן העבר. עולמנו הרגשי נובע ממעמקי הבטן ומהחיבור הראשוני שלנו לאמנו דרך חבל הטבור, שם התחלנו את חיינו, כולל ההיקרעות מחבל זה, שמסמלת תחילתה של פרידה ונפרדות (אפרופו קשיי הפרידה של המטופלת מאביה עקב פטירתו). אזור הבטן עבור נשים מייצג גם את האימהות (רחם, הכלה) וביחד עם האגן גם קשור לנושאים של מיניות ותשוקה.

אפילו השפה מעידה, שעולמנו הרגשי "חי" באזור הבטן. קיימים ביטויים רגשיים-נפשיים רבים, שקשורים לאזור זה, כמו: "הבטן הרכה" שמבטא פגיעות/רגישות, הביטוי "תחושת בטן" כמבטא חיבור לאינטואיציה ולחדות רגשית, הביטוי "פרפרים בבטן" שמבטא ריגוש/התרגשות והביטוי "בטן מלאה" כמבטא רגשות עוצמתיים אצורים ולא מדוברים עם האחר. כלומר: השפה נותנת עדות נוספת לתפקיד הבטן כמיכל/אכסניה לרגשות ותחושות.

נשמע שהמטופלת א' יצרה קשר משמעותי ופתוח עם הדיאטנית והן נגעו בשני נושאים רגשיים מאד משמעותיים עבורה: ההשמנה הבטנית כדרך

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



מפגשים מקצועיים - מכון תנובה למחקר

מפגש מקצועי של מכון תנובה למחקר התקיים בנושא מטבוליזם - נושא בו עסק גליון מס' 35 של המגזין

התקיימו 4 הרצאות:

יעילות מטבולית של מקורות אנרגיה - פרופ' איריס שי, חוקרת תזונה ומחלות כרוניות, אוניברסיטת בן-גוריון
מדדי הגוף השונים והשפעתם על טיפוסים שונים - גב' איריס שמחוני שגב, פסיכולוגית קלינית
תנגודת הירידה במשקל (Weight Loss Resistance) - שינויים מטבוליים במהלך הרזיה - צחי כנען, דיאטן קליני, מתמחה בהרזיה ובתזונת ספורט
פעילות גופנית והשפעתה על מטבוליזם בטווח הקצר והארוך - רקפת אריאלי, דיאטנית קלינית, המרכז לרפואת ספורט "הדסה אופטימל"

יעילות מטבולית של מקורות אנרגיה

פרופ' איריס שי, חוקרת תזונה ומחלות כרוניות, אוניברסיטת בן-גוריון

מנגנונים רבים ומורכבים התפתחו לוויסות צריכת האנרגיה וההוצאה האנרגטית על מנת לשמור על איזון במשקל הגוף. איזון זה קשה במיוחד להשגה אצל אנשים בעלי רמה נמוכה של חמצון שומן, הוצאה אנרגטית, פעילות סימפטטית ופעילות גופנית ספונטנית, כאשר בנוסף לצריכת אנרגיה עודפת, כל הגורמים הללו מסבירים את הנטייה של חלק מהאנשים לעלייה במשקל. לשומן, פחמימות וחלבון עשוי להיות אפקט דיפרנציאלי מעבר לערך הקלורי שלהם במונחים של: חמצון, השפעה הורמונלית, יעילות מטבולית מייטוכונדראלית והרכב רקמות השומן ומסת הגוף הרזה.

מדדי הגוף השונים והשפעתם על טיפוסים שונים

גב' איריס שמחוני שגב, פסיכולוגית קלינית

ההרצאה התייחסה לאופני העיכול הנפשי השונים של כלים שאמורים לתמוך באינטראקציה הטיפולית של הדיאטנית והפונה. על המצע המורכב של הציפיות וההקשרים ששמות מדדים שונים, המתארים מצב ותנועה מתוכנן, יוצרים ועל ההקשר של חווית ההימדדות באמצעים שונים. הוסבה תשומת הלב לאופני חוויה שונים של אנשים שהינם בחלקם מצביים, וחלקם קשורים להתקבעות של דפוסי פרשנות של יחסים - למשל: צורך, למידה, רצון בהולכה, מאבקי כוח והיכולת להתמודד איתם באופן מועיל בדרך לחבירה המאפשרת שינוי.

תנגודת הירידה במשקל (Weight Loss Resistance) - שינויים מטבוליים במהלך הרזיה

צחי כנען, דיאטן קליני, מתמחה בהרזיה ובתזונת ספורט
המונחים הסתגלות מטבולית (Metabolic adaptation), או תנגודת הירידה במשקל (Weight Loss Resistance), מתארים ירידה חדה ולא פרופורציונלית בהוצאה הקלורית היומית ומנגנון פיצוי פיזיולוגי המקדם עליה חזרה במשקל, שאיננה תוצאה של חזרה להרגלים ולהתנהגות אכילה קודמת בלבד.

התגובה לחסר קלורי "הדיאטה", שונה בין אנשים: מירידה אנרגטית מיניורית ועד ירידה בת מאות קלוריות ב-Total Energy Expenditure. הפגיעה המטבולית מגיעה לשיאה לאחר ירידת משקל בת 10% ואיננה מחמירה עם ירידה נוספת. שמירה על משקל נמוך במשך שנים אינו מביא לתיקונו, בעוד עליה במשקל מחזירה את "הגלגל" המטבולי לאחור.

בניגוד לדעה הרווחת, חילוף החומרים הבסיסי (Resting Metabolic Rate) נפגע באופן מינורי יחסית ועומד על כ-150 קק"ל ביממה. ההוצאה הקלורית על עיכול וספיגת המזון איננה משתנה. למעשה, 80% מתופעת ה"הסתגלות המטבולית" מקורה בהתייעלות פעילות השריר והפעילות הגופנית היום

יומית (Non-Resting Energy Expenditure).

ההיפו-מטבוליזם המתואר מתבטא בהפחתת עוצמת מערכת העצבים הסימפטטית ועליה בפרא-סימפטית, בשינוי ריכוז הלפטין והאינסולין המתווכים למצב האנרגיה האצורה בגוף, ירידה בפעילות הורמוני התיירואיד ושינוי פרופיל ההורמונים הקשורים לתחושות שובע ורעב כגון גרלין, CCK, PYY ועוד.

פעילות גופנית והשפעתה על מטבוליזם בטווח הקצר והארוך

רקפת אריאלי, דיאטנית קלינית, המרכז לרפואת ספורט "הדסה אופטימל"

האימון הגופני מהווה מרכיב משמעותי-בר שינוי במאזן הקלורי. האימון מעלה את ההוצאה האנרגטית במהלך הפעילות עצמה, מגביר את חילוף החומרים לפרק זמן לאחר תום האימון ואף יכול להשפיע על חילוף החומרים במנוחה (RMR). לאימון יש גם השפעה על העלות האנרגטית הקשורה בעיכול וספיגת המזון (DIT).

ההוצאה האנרגטית במהלך אימון גופני תלויה במשתנים רבים: גיל, מין, כושר גופני, עצימות האימון ומשכו וסוג האימון.

לאחר מאמץ גופני קיימת עלייה בצריכת החמצן מעבר למנוחה. עצימות המאמץ היא הגורם העיקרי שמשפיע על צריכת החמצן העודפת, אך זו אינה מושפעת מהבדלים במשך המאמץ כאשר העצימויות נמוכות מ-50-60% מהצ"מ. בעצימויות שמעל הסף הנ"ל קיים יחס ישר בין צריכת החמצן העודפת ומשך המאמץ בעצימות נתונה. לכן, חשיבות הפעילות הגופנית בשינוי/שמירת הרכב גוף נובעת מההוצאה האנרגטית הישירה בפעילות עצמה. למרות שהתרומה החד פעמית של צריכת החמצן העודפת למאזן האנרגיה היומי אינה משמעותית, לצריכת החמצן העודפת המצטברת מתדירות של 3 אימונים בשבוע יכולה להיות השפעה משמעותית על המאזן האנרגטי השנתי שמקבילה לכמות האנרגיה האצורה ב-1.5 ק"ג של רקמת שומן.

השפעת האימון הגופני על חילוף החומרים במנוחה נאמדת ב-16%-3.3. השונות הגדולה נובעת ממשתנים רבים המשפיעים על המדידה (כושר גופני, שיטת המדידה, שעת המדידה וכו'). העלייה בחילוף החומרים במנוחה נובעת בעיקר מעלייה במסת הגוף הרזה, אשר מוגבלת בקרב רוב האוכלוסייה. לא נמצאה אחידות בהשפעת האימון גופני על האפקט התרמוגני של המזון, עקב מעורבותם של משתנים רבים כגון: מועד האכילה, משך האימון ועצימותו, דרגת ההשמנה של הנבדק ועוד. מרבית העבודות מצאו עלייה בהוצאה האנרגטית, אך עלייה זו נמצאה כזניחה ביחס להוצאה האנרגטית היומית, ועמדה על עשרות קק"ל בודדות.

אימון מסייע ביצירת מאזן אנרגיה שלילי, תורם לעלייה בחילוף החומרים בפרק הזמן שלאחר המאמץ. מגדיל את חלקה היחסי של כמות השומן שמאבדים בעת הירידה במשקל, וממתן את הירידה במסת הגוף הרזה הנלווית לדיאטת רזון.

תקצירי ההרצאות של מפגשי המומחים מופיעים באתר מכון תנובה למחקר www.tnuva-research.co.il



Review



מגזין מכון תנובה למחקר

כל גיליונות ה-Review לרשותכם בפורמט
אלקטרוני באתר מכון תנובה למחקר המחודש:
www.tnuva-research.co.il



פעילות גופנית

תזונת ילדים

סוכרת

חושים

פרעות אכילה

נשים

מערכת העיכול

צמחונות