



דבר המערכת

העליה בשכיחות ההשמנה בעולם גוררת בעקבותיה עליה של שלל תחלואות, אך אין ספק, כי התסמונת הקשורה באופן הישיר ביותר להשמנה, ולזו הבטנית בעיקר, היא התסמונת המטבולית.

בשנת 1988 פרסם Gerald Reaven מאמר בכתב העת Diabetes, ובו הציע לראשונה להגדיר שילוב של ארבעה פרמטרים, שצירופם יחד נמצא מגביר את הסיכון למחלת-לב ולשבץ-מוחי, כתסמונת X או כתסמונת מטבולית. מאז, התקדם המחקר, במיוחד בשנים האחרונות, תוך גילוי של גורמי סיכון ומנגנונים חדשים המעורבים בתסמונת ובסיבוכים הנלווים לה.

במרוץ השנים ניתנו לתסמונת זו שמות וכינויים שונים כמו תסמונת X, "תסמונת העמידות לאינסולין" (insulin resistance), או ביטוי המשלב סוכרת והשמנת-יתר "diabetes", או "dysmetabolic syndrome". חובבי המוסיקה הקאמרית אף מרחיקים לכת, ומכנים אותה: The Deadly Quartet. הכינויים הם שונים, אך התסמונת היא אחת.

ההערכה היא, שהתסמונת המטבולית היא נחלתם של כרבע מאוכלוסיית העולם המערבי, ושכיחותה צופה להמשיך ולעלות עם העליה הצפויה במימדי ההשמנה.

את התסמונת המטבולית קל מאוד לאבחן, שכן המדדים המאפיינים אותה נבדקים באופן שגרתי ברפואה הראשונית. כמעט כל אחד בשנות ה-40 לחייו נבדק אחת לתקופה במסגרות שונות של הערכה בריאותית. רמות סוכר בדם, טריגליצרידים, HDL ומדידת לחץ דם הן בדיקות בסיסיות ושגרתיות, ואת היקף המותניים ניתן למדוד בקלות באמצעות סרט מידה פשוט.

התסמונת המטבולית, אינה מחלה בפני עצמה. האבחון, כאמור, הוא פשוט, וההמלצות הטיפוליות פשוטות אף הן: לרדת במשקל ולעשות פעילות גופנית. אך, הקושי הוא ללא ספק, בהיענות וביכולת ביצוע שינוי ההתנהגות ע"י המטופלים. ייתכן, ששיקוף הסיכון הבריאותי הממוקד, שהוא מוכח וממשי, יכול לתרום למוטיבציה ולהיענות, להבדיל ממצבים כלליים יותר בהם האמירה "ההשמנה מסוכנת לבריאות", או "פעילות גופנית זה בריא" ידועה לכל, וברוב המקרים לא משיגה את מטרותיה.

מגוין Review רואה לעצמו חובה לקחת חלק במאמץ להגדיל את התודעה בקרב הציבור המקצועי לגבי התסמונת, הצורך באבחון ולגבי חידושים וטיפולים פוטנציאליים.

קריאה מהנה

טליה לביא
עורכת ראשית

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

תוכן העניינים

- | | |
|----|--|
| 3 | התסמונת המטבולית
פרופ' אדי קרניאלי |
| 6 | תסמונת מטבולית, תזונה ומיקרו-דלקת
פרופ' שלמה ברלינר |
| 10 | הסינדרום המטבולי - מבט מן הכבד
שירה זלבר
פרופ' רן אורן |
| 14 | תסמונת מטבולית של מחלת האיידס
ד"ר איציק לוי |
| 18 | הקשר בין זקנה והסינדרום המטבולי
במודלים של בעלי חיים
ד"ר גיל עצמון
ד"ר ניר ברזילי
ד"ר סיגל פישמן |
| 22 | תיאור מקרה |
| 23 | פורומים מקצועיים במכון תנובה
למחקר |
| 24 | כנסים 2005 |

Review

מגוין מכון תנובה למחקר



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

כתובת למכתבים: מכון תנובה למחקר, דרך הים 2,
ת.ד. 2525 רחובות 76123. טל: 08-9444265

בקרר באתר האינטרנט שלנו: www.tnuva-research.co.il



התסמונת המטבולית

פרופ' אדי קרניאלי
מנהל המכון לאנדוקרינולוגיה, סוכרת ומטבוליזם, מרכז רפואי רמב"ם
והפקולטה לרפואה ע"ש רפפורט, הטכניון, חיפה

התסמונת המטבולית היא צירוף בעייתי ביותר מבחינה רפואית, המהווה גורם התחלואה והתמותה השני בארצות המערב לאחר עישון, ומתקדם בגאון לקראת המקום הראשון. הסיכון המוגבר העיקרי הוא למחלות אטרוסקלרוטיות, שתוצאתן התקפי לב ושבץ מוחי.

טבלה 1: התסמונת המטבולית – נוכחות שלושה מאפיינים לפחות

גלוקוז בצום	מעל 100 מ"ג%
טריגליצרידים	מעל 150 מ"ג% (1.69 מילימול/ליטר)
היקף מתנים	מעל 102 ס"מ בגברים מעל 88 ס"מ בנשים
HDL-Chol	פחות מ-40 מ"ג% בגברים (1.04 מילימול/ליטר) פחות מ-50 מ"ג% בנשים (1.29 מילימול/ליטר)
רמת לחץ דם	מעל 135/85 בבדיקות חוזרות

גורם התחלואה והתמותה השני בארצות המערב לאחר עישון, ומתקדם בגאון לקראת המקום הראשון. הסיכון המוגבר העיקרי הוא למחלות אטרוסקלרוטיות, שתוצאתן התקפי לב ושבץ מוחי. את ההשמנה, רכיב משמעותי בתסמונת המטבולית, יש הרואים כאחת מהסיבות העיקריות וכבסיס להתהוותם של שאר מרכיבי התסמונת. שכיחות ההשמנה באוכלוסייה היא גבוהה יותר משכיחות התסמונת המטבולית, ומגיעה ל-30%, בעוד ששכיחות עודף המשקל היא למעלה מ-55% ועוד הזרוע נטויה להתקדמות "מגפה" זו. הוצאות הבריאות לחברה האמריקאית בתחום ההשמנה מוערכות ב-75 ביליון דולר בשנה. כלומר, כל אורח בארה"ב משלם כ-250 דולר לשנה על מנת לממן את תוצאותיה של מחלת ההשמנה. לא פלא, שמתחזקת הקריאה לפעול כנגד גורם סיכון זה, ההולך וגדל.

תנגודת לאינסולין

מרכיב עיקרי בתסמונת המטבולית הוא התנגודת לאינסולין. יש הסוברים כי העליה ברמת האינסולין, שהיא כנראה משנית לתנגודת לאינסולין, אחראית במידה רבה לסיבוכים הקיימים בתסמונת המטבולית. התנגודת לאינסולין היא חלק בלתי נפרד מהתסמונת המטבולית וקרוב לוודאי לא תוצאתה. לתסמונת המטבולית ובעיקר להשמנה הבטנית "אחריות שילוחית" להופעת התנגודת לאינסולין ולשיפורה בעת הירידה במשקל.

מחלת ההשמנה הוכרה כמחלת המילניום, עקב השלכותיה החמורות על בריאותנו, וההשלכות הכלכליות של מחלה זו על סיבוכיה השונים. מעת לעת מתפרסמים גילויים חדשים בנוגע לסיבות ההשמנה, למנגנוני הבקרה של רעב ושובע, והדרכים לירידה במשקל. אך למרות התקדמות הידע המדעי בנושא, עדיין ההתמודדות היום יומית עם עודף המשקל שלנו והבעיות הרפואיות שנוצרו בעטיו קשות ביותר. לעיתים המידע הפופולרי המתפרסם בעיתונות העממית תורם לאשליה כי הפתרון הוא קל וזמין ומעבר לפינה. אולם לא רק בהשמנה עסקינן. הבעיה העיקרית עמה מתמודדים רבים היא התסמונת המטבולית שההשמנה היא רק חלק ממנה. מטרת הסקירה הנוכחית היא להקנות בסיס ידע להבנת התסמונת המטבולית, מרכיביה השונים, המנגנון ליצירתה, משמעותה הקלינית, ולרמוז על הדרכים הקיימות להתמודדות עמה.

תסמונת מטבולית – מהי?

מדובר בהפרעה רב מערכתית במאזן הסוכרים, השומנים והחלבונים יחד עם השלכות על מערכות נוספות שהעיקרית שבהן היא המערכת הקרדיו-וסקולרית. מבחינה קלינית מדובר בשילוב של השמנה, או עודף משקל, עם סוכרת מסוג 2, ו/או יתר לחץ דם, ו/או יתר שומנים בדם (לפחות עליה של טריגליצרידים) (1). התסמונת מתאפיינת בתנגודת לאינסולין ברקמות המטרה ובכבד. אולם, מבחינה קלינית לא תמיד כל מרכיביה העיקריים והבולטים של התסמונת יהיו קיימים בעת האבחנה. מעשית, ניתן לקבוע את קיומה של התסמונת המטבולית כאשר מתקיימים לפחות 3 מהתנאים הבאים (טבלה 1): סוכר בצום מעל 100 מ"ג%, היקף מותניים מעל 102 ס"מ בגברים או 88 ס"מ בנשים; טריגליצרידים מעל 150 מ"ג% (1.69 מילימול/ליטר), HDL פחות מ-40 מ"ג% בגברים (1.04 מילימול/ליטר) או פחות מ-50 מ"ג% בנשים (1.29 מילימול/ליטר), ורמת לחץ דם מעל 135/85 בבדיקות חוזרות. בנוסף, התסמונת כאמור מלווה בתנגודת לאינסולין, עליה של חומצות שומן חופשיות בדם, של פקטורי דלקת - ציטוקינים שונים כמו TNFα וכן IL-6 וגם CRP (2). בסקר מקיף שפורסם לאחרונה נמצא, כי שכיחותה של התסמונת המטבולית בארה"ב היא בין 22-24%. השכיחות עולה עם הגיל ומגיעה עד כ-43% באוכלוסייה המבוגרת בשנות הששים לחייהם. מכאן שמדובר בשילוב בעייתי ביותר מבחינה רפואית, המהווה





2. **המודל המינימלי**
השיטה כוללת העמסת סוכר תוך-ורידית, אך זו מלווה בהעמסת אינסולין לתקופה קצרה יותר. מודל זה מאפשר חישוב הרגישות לאינסולין באמצעות האלגוריתם של Bergman (4).
3. **מדד QUICKI להערכת הרגישות לאינסולין**
מדד מהיר ופשוט להערכת הרגישות לאינסולין (5), המחושב מתוך הערכים בדם בצום של גלוקוז (G_0) ושל אינסולין (I_0) לפי הנוסחה: $QUICKI = 1 / [\text{Log}(I_0) + \text{Log}(G_0)]$.
4. **מבחן סבילות פומית לגלוקוז (OGTT)**
המדד מחושב מחלוקת קבוע (10000) בשורש סה"כ המכפלות של רמות הסוכר והאינסולין בצום, ומכפלת הרמות הממוצעות של הסוכר והאינסולין שהתקבלו במשך 120 דקות של העמסה פומית של 75 גרם סוכר.
5. **הערכת הומיאוסטזיס (homeostasis model assessment - HOMA)**
מדד פשוט יחסית המתקבל מחלוקת המכפלה של ערכי סוכר ואינסולין בצום בקבוע של 22.5.

תסמונת מטבולית - מאפיינים ומנגנונים

בשנים האחרונות תוארו מנגנונים הורמונליים ומולקולריים העשויים להסביר מדעית את הקשר בין רכיבי התסמונת המטבולית. להשמה הבטנית כמרכיב חשוב בתסמונת המטבולית יש תרומה נכבדה בהתפתחות התנגודת לאינסולין. הסיכון המוגבר של האדם השמן לפתח סוכרת מוכר ומבוסס קלינית ומעבדתית. מעשית, ככל שיש תאי שומן גדולים יותר ובעיקר תוך בטניים, הסיכון לפתח סוכרת גדול יותר. מקוצר היריעה אסקור רק חלק מהמנגנונים התורמים להתפתחות הסוכרת בהשמה:

פקטורי דלקת - ציטוקינים

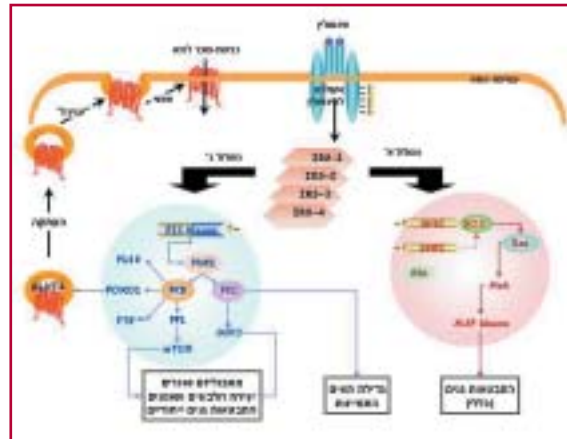
ככל שרקמת השומן הולכת וגדלה חודרים לתוכה תאי דלקת - מקרופגים. אלה מפרישים ציטוקינים כדוגמת $\text{TNF-}\alpha$ וכן IL-6 . מתברר, כי ציטוקינים אלה בחוברים לקולטנים שלהם על פני התאים בתאי השומן הבטניים, וכנראה גם ברקמות האחרות בגוף, משפיעים את מנגנוני הדלקת התוך תאיים במסלול המוכר של $\text{IKK-NF}\kappa\text{B}$ (6). חברי "מועדון דלקת" זה מפריעים לשפעול (זרחון) שרשרת העברת האות של האינסולין מהקולטן שלו דרך חלבוני התיווך (IRS-1). כך נפגמת יכולת האינסולין לגרום להענקת נשאי סוכר הרגישים לאינסולין (GLUT4), מהמאגר התוך תאי לעטיפת התא. כלומר, נוצרת תנגודת לאינסולין. Shoelson וחבריו (7) הוכיחו כי $\text{IKK-}\beta$ ($\text{IkappaB-Kinase } \beta$) הוא חלבון מפתח בתהליך. לאחר שפעול מזורחן $\text{IKK-}\beta$ את חלבון הצומת IRS-1 על שיירי סרין, וכך מוביל גם הוא לפגמים בהעברת האות של האינסולין. ניטרול פעולתו על ידי כמויות גבוהות של אספירין או חסרונן יתקן את הרגישות לאינסולין. לאחרונה, הראנו ממצאים ראשוניים על השפעה ספציפית של מערכת דלקתית זו לדיכוי המנגנון המולקולרי לשעתוק (יצירה) של נשאי הסוכר GLUT4 . ירידה בכמות התאית של נשאים אלה היא כאמור סיבה מוכרת לתנגודת לאינסולין.

אדיפונקטין

תאי השומן, התברר, אינם רק מאגר של אנרגיה, אלא מפרישים הורמונים. הראשון שנבדק הוא הורמון הלפטין המופרש בתגובה לאכילה על מנת לסמן למוח על רמת שובע. השני החשוב לענייננו הוא האדיפונקטין. תאי השומן מפרישים את הורמון האדיפונקטין בכמות הולכת וקטנה ככל שתאי השומן גדלים והולכים. הורמון זה חשוב מאד לפעולת האינסולין, ומגביר את הרגישות לאינסולין וחימצון של חומצות שומן במסלול של $5\text{-AMP-activated protein kinase (AMPK)}$ בשריר ובכבד (8).

אינסולין הוא ההורמון העיקרי המווסת מטבוליזם פחמימות, שומנים, וחלבונים, וכן מבקר התבטאות גנים ברמה המולקולרית. הקולטן לאינסולין נמצא במרבית תאי גוף ונמנה על המשפחה הרחבה של קולטנים בעלי פעילות טירוזין-קינאז אנדוגנית (כמו לפקטורי-גדילה שונים כגון IGF-I , IGF-II ועוד). כל פעילויותיו המגוונות של הורמון האינסולין מתחילות בשלב קישור ההורמון לקולטן שלו על פני ממברנת התא. לאחר קישור ההורמון לתת יחידה אלפא של הקולטן, וזרחון עצמי של תת יחידה ביתא, מתחילה שרשרת העברת אותות, הכרוכה בתהליכי זרחון וחלבונים מתווכים מרובים (איור 1). צומת מיתוג מרכזית וחיונית מצויה בחלבוני-מישנה ממשפחת $\text{IRS (Insulin Receptor Substrate)}$. חלבונים אלו מכילים אתרים מיוחדים, אשר משזרזו את הפעולה עוגן-חיבור לחלבונים נוספים האחראים לפיצול האות לפעולת אינסולין למסלולי השונים. הבסיס המולקולרי לתנגודת לאינסולין בכל הקשור לתסמונת המטבולית הם פגמים במסלול הפעולה העיקרי של האינסולין להגברת כניסת-הסוכר לתא, ונוגעים לזרחון על פני הקולטן, להפרעות בזרחון IRS , ירידה בכמות ופגמים בשפעול של אנזימי המסלול PI3K-Akt (פוספטידילאינוזיטול-3-קינאז), והפחתה בכמות ובהעתקה ממאגר תוך תאי אל עטיפת התא של נשאי הסוכר הרגישים לאינסולין GLUT4 . שנים רבות היה מקובל לחלק את הפגמים בפעולת אינסולין עפ"י מיקומם ה"כרונולוגי" בשרשרת פעולת האינסולין. כך, זוהו פגמים קדם-קולטניים, בשלבים שלפני קישור האינסולין לקולטן שלו, פגמים בקולטן עצמו, ופגמים אחר-קולטניים בתהליכים שאחרי הקולטן. כיום אנחנו משתדלים ברמת המעבדה לזהות את המיקום בצורה מדויקת יותר בהתאם לשלבים שתוארו.

איור 1: מערכת העברת הסיגנלים התוך תאית בתגובה לקישור אינסולין לקולטן



Saltiel et al, Nature 2001;414: 799

שיטות למדידת התנגודת לאינסולין

בנוסף לשיטות המעבדתיות, ישנן מספר דרכים לאמוד את מידת התנגודת לאינסולין ברמה קלינית:

1. העמסת אינסולין בניטור סוכר קבוע

(Hyperinsulinemic Euglycemic Clamp) אמת-המידה

הקלאסית להערכת מידת הרגישות לאינסולין בגוף השלם (3). השיטה מבוססת על הזלפה תוך-ורידית של כמויות עולות של אינסולין לנבדק במשך מספר שעות, תוך ניטור מתמיד של רמת הסוכר בדמו, ע"י הזלפתו מבחון עפ"י אלגוריתם המכוון לקיבוע רמתו התקינה בדם. צריכת הסוכר בתגובה לרמת האינסולין המושגת מהווה מדד למידת הרגישות לאינסולין או לחלופין, למידת התנגודת לפעילותו.

עליה אקוטית ברמות

חומצות-שומן

חופשיות המופרשות

מתאי השומן מובילה

להתפתחות זמנית

של תנגודת

לאינסולין, אשר

חולפת עם חזרת

רמות חומצות השומן

בדם לנורמה.

התופעה, לפיה עליה

ברמות השומנים בדם

מביאה לנזק, מכונה

"Lipotoxicity" או

רעילות שומנים



טיפול בתסמונת המטבולית ומניעת תחלואה

הוכחות רבות קיימות לפיהן ירידה במשקל מקטינה את הסיכון לחלות בסוכרת, משפרת את איוון השומנים ומפחיתה את לחץ הדם, ובכך תומכות בקשר בין התסמונת המטבולית, ההשמנה, הסוכרת והתנגדות לאינסולין. סקירה נרחבת בנושא תפורסם בקרוב (11). מחקר מקיף במימון מכוני הבריאות הלאומיים של ארה"ב (NIH), הראה כי כאשר אנשים עם תסמונת מטבולית משנים את אורחות חייהם ומתחילים פעילות גופנית סדירה (30-45 דקות הליכה ביום) ודיאטה להורדה במשקל, יורד הסיכון לחלות בסוכרת. שילוב של ירידה במשקל של 5%-7% במשך 3-6 שנים, עם פעילות גופנית, מקטין את הסיכון להופעת הסוכרת ב-58%. חשוב לציין, כי כ-11 מתוך 100 חולים עם עודף משקל ואי סבילות לסוכרים, עתידים לפתח סוכרת במשך שנה אחת. מבין אלה שיורדים במשקלם תוך פעילות גופנית רק כ-5% יפתחו סוכרת בתנאים אלה. טיפול במטפורמין (גולקופאז) או גלוקומין) המקטין את יצור הסוכר בכבד, הקטין את הסיכון להתפתחותה של הסוכרת ב-31%. הירידה במשקל היא כנראה הגורם החשוב ביותר. אולם, הנסיון האישי של כל אחד ואחת מצביע כי אין זה קל לביצוע. קשה מאוד לשנות אורחות חיים ולרדת במשקל. מעשית, הוכח כי השילוב בין שינוי אורחות חיים וטיפול תרופתי מכוון לירידה במשקל הוא מאד אפקטיבי לטיפול בתסמונת המטבולית. על פי המדדים הרפואיים המתאימים פעמים רבות קיימת הצדקה בנוסף לשלב בטיפול תרופות המגבירות את הרגישות לאינסולין, ותרופות להפחתת רמות לחץ הדם, יחד עם טיפול להורדת רמות השומנים בדם ומניעת קרישה. ירידה במשקל ומניעת מחלת הסוכרת יביאו לבריאות טובה יותר ולהקטנה של מחלות לב, סרטן ותמותה, ולא לשכוח - לירידה בהוצאות הלאומיות לרפואה.

References:

1. Reaven GM. Banting lecture. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37:1595-607.
2. Ford ES, Giles WH, Dietz WH: Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002;287:356-9.
3. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol 1979;237:E214-23.
4. Bergman RN, Phillips LS, Cobelli C. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. J Clin Invest 1981;68:1456-7.
5. Katz A, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2402-10.
6. Wellen KE and Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. J.Clin.Invest 2003;112:1785-8.
7. Yuan M, et al. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of IKKb. Science 2001;293:1673-7.
8. Yamauchi T., et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase, Nat Med 2002;8:1288-95.
9. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. J Clin Invest 2000;106:171-6.
10. Armoni M and Karnieli E. GLUT4 Goes Abnormal: Disregulation of The Insulin-Responsive GLUT4 Transporter In Abnormal Metabolic States. Curr Med. Chem. – Immun. Endoc. & Metab Agents 2005, in press.
11. Reaven GM. The Insulin Resistance Syndrome: Definition and Dietary Approaches to Treatment Annual Review of Nutrition, 2005, In Press.

חסרונם פוגם בפעילות האינסולין ומהווה מרכיב חשוב מאד ביצירת התנגדות לאינסולין. אולם, לא רק בפעולת האינסולין יש להורמון זה פעילות מיטיבה. עבודות חדשות מראות כי רמה מוגברת של אדיפונקטין בדם קשורה לאריכות ימים. כיצד ומדוע - ימים יגידו.

עלייה בחומצות שומן חופשיות - Lipotoxicity

אכילה של כמות גבוהה של שומנים במזון תורמת להתפתחות ההשמנה ולירידה ברגישות לאינסולין. השינוי הזה במשק השומנים מביא להגברה הברורה גם בפרמטרים המוכרים של היפרליפידמיה - עליה בטריליצידיים, כולסטרול ובעיקר עליה ב-LDL וירידה ברמות HDL. התופעה, לפיה עליה ברמות השומנים בדם מביאה לזק, מכונה "Lipotoxicity" או רעילות שומנים. הסבר לדרך הפעולה של חומצות השומן הוצע בעבר ע"י Randle בתיאוריה הקרויה על שמו, אך היא אינה מקובלת היום. כיום יש הוכחות כי עליה בחומצות שומן חופשיות, פוגמת בפעילות הקולטן לאינסולין, בכמות נשאי הסוכר, ולכן מקטינה את כניסת הסוכר לתאים. תימוכין לתיאורית "רעילות השומנים" בתסמונת המטבולית ניתן למצוא:

- א. הזלפה תוך-ורידית של טריגליצרידים והפרין, גרמה לעליה של פי 2-3 ברמות חומצות שומן חופשיות המופרשות מתאי השומן והובילה להתפתחות זמנית של תנגודת לאינסולין, שחלפה עם חזרת רמות חומצות-שומן בדם לנורמה.
- ב. עלייה ברמות חומצות-שומן בשריר או ירידה במטבוליזם התוך-תאי שלהן מובילות לעלייה בריכוז מטבוליטים כמו דיאצילגליצרול, fatty-acyl-CoA, וצראמידים (9). בנוסף, חומצות-שומן משפיעות את האנזים פרוטאין קינאז C. ביחד, מטבוליטים אלו פוגעים ביכולתם של חלבוני IRS לשפועל PI3-Kinase ולירידה בפעילות האינסולין. חלבון אנזימטי נוסף בעל תפקיד מרכזי בתיווך השפעתן של חומצות-השומן להוצאות תנגודת לאינסולין הוא הסרין-קינאז IκB (IκappaB Kinase b) שהוזכר לעיל.
- ג. חומצות-שומן מעורבות גם בבקרת שעתוק גנים המקודדים לחלבונים מרכזיים במטבוליזם השומנים והגלוקוז, ובטרנספורט חומצות השומן לרקמות. לאחרונה, הצלחנו להראות כי חומצות שומן חופשיות מדכאות ביטוי הגן ל-GLUT4 (10).
- ד. העלייה המתמשכת של חומצות השומן בתסמונת המטבולית מביאה לשקיעה של חומצות שומן בכבד, בלבב ובשרירים. הצטברות מוגברת של שומנים (בעיקר טריגליצרידים) בתאי-שריר ובתאי-בטא בלבב גורמת לעליה ברמות צראמיד ושפועל NO תוך-תאי ופוגמת בהפרשת האינסולין.

יתר לחץ דם

יתר לחץ דם הוא מרכיב מוכר של התסמונת המטבולית. השכיחות של יתר לחץ דם גבוהה מאד באוכלוסייה. כ-50% סובלים מיתר לחץ דם קל 140/90 וכ-25% סובלים מיתר לחץ דם גבוה יותר. במרבית המקרים (90-95%) הסיבה ליתר לחץ הדם אינה ידועה ולכן הוא מאובחן כיתר לחץ דם ראשוני. שאר הסיבות האנדוקריניות או הכליותיות למצב זה מכונות משניות ומחייבות ברור רפואי מעמיק. אולם נמצא, כי יש קשר הדוק בין התנגדות לאינסולין ו/או עליה ברמות האינסולין ליתר לחץ דם. הקשר הזה אינו תוצאה של העליה בלחץ דם. מקוצר היריעה אציין רק שני מנגנונים אפשריים לקשר הזה ושניהם קשורים לגודל תאי השומן הבטניים

1. הפרשה מוגברת של אנגיוטנסינוגן מתאי השומן הבטניים אשר הופך לאנגיוטנזין 1, 2 ומעלה לחץ דם. חסימת האנזים המהפך - באמצעות ACE-I תסייע לכן רבות.
2. הפרשה מוגברת של קורטיזול הנוצר בעודף בתאי השומן הבטניים כתוצאה מפעולתו של אנזים דהידרוגנאז ההופך את הפרקורסור קורטיזון לקורטיזול פעיל בפריפריה. אכן השמנה בטנית מזכירה את המחלה על שם קושינג.



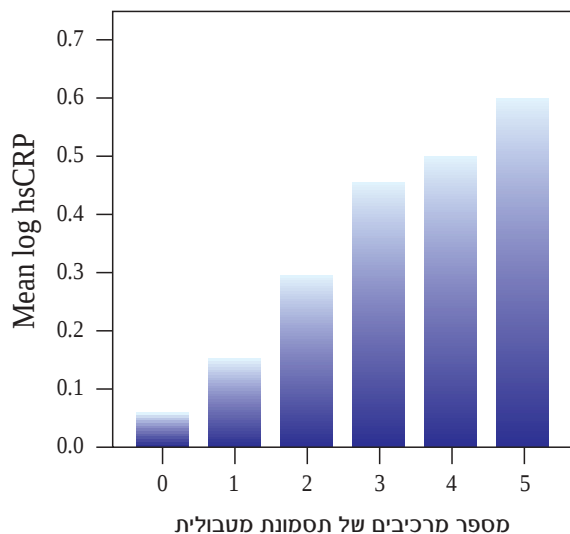
תסמונת מטבולית, תזונה ומיקרו-דלקת

פרופ' שלמה ברלינר
מרכז רפואי תל אביב ומרכז תל אביב לדלקת

התסמונת המטבולית קשורה בצורה ברורה לנוכחות דלקת נמוכת עוצמה המבטאת סיכון לאירועים וסקולריים דוגמת התקפי לב ואירועים מוחיים. השומן הויסצרלי משתתף בייצור של מתווכי דלקת, וההתערבות התזונתית מסייעת בהפחתת התגובה הדלקתית והמשקל כאחד. הבהרת המנגנונים הדלקתיים תאפשר גישות תזונתיות חדישות המביאות בחשבון לא רק את המשקל, פרופיל הליפידים, ערכי הגלוקוז או ממדי העמידות לאינסולין, אלא גם את ההשפעות נוגדות הדלקת.

החלבון (high sensitivity C-Reactive Protein) או בקצרה hs-CRP. מחקר כזה בוצע לאחרונה במרכז תל אביב לדלקת ותוצאותיו מובאות בצורה גרפית (גרף 1). ניתן לראות קשר ברור בין רמות hs-CRP לבין מספר מרכיבי התסמונת. החלבון CRP אינו רק סמן של עוצמת דלקת מוגברת, אלא משתתף כנראה בעצמו בהשראת התהליך שמביא להסתיידות וחסימת כלי הדם (Atherothrombosis) (4).

גרף 1: מתאם בין רמת CRP לבין מרכיבי התסמונת המטבולית



גפת ההשמנה הפוקדת את העולם המערבי העלתה על פני השטח נושא מרתק וחדש העוסק בדלקת נמוכת עוצמה, תת קלינית וסמויה באוכלוסיה שכביכול בריאה (מיקרו-דלקת). מתברר כי בבדיקות רגישות ניתן לאתר דלקת בנבדקים כביכול בריאים, אשר אינם מודעים לנוכחות הדלקת בגופם היות וברב המקרים היא אינה מורגשת כלל ועיקר. מחקרים שבוצעו בעשור האחרון בארה"ב ובאירופה מצאו, כי שנים רבות לפני הופעה של התקפי לב, אירועים מוחיים ומחלות אחרות הקשורות בטרשת עורקים (atherosclerosis), ניתן לאתר רמות מוגברות של סמני דלקת בנסיובם של החולים (1). זאת ועוד, טיפול מונע בהתקפי לב על ידי אספירין היה יעיל במיוחד באותם פרטים שהיו להם ערכי דלקת מוגברים. ממצא זה נובע מעצם היות התהליך הדלקתי קשור קשר הדוק עם טרשת העורקים ההולכת ונתפשת בעיני חוקרים רבים כמחלה דלקתית (2).

מבין מחוללי הדלקת ניתן למנות את רב הגורמים המזיקים לבריאות כולל השמנה ובמיוחד השמנה מרכזית, את מרכיבי התסמונת המטבולית האחרים, עישון, חוסר פעילות גופנית, דלקת חניכיים, היפרליפידמיה, סוכרת, יתר לחץ דם, זיהומים חוזרים ותזונה לקויה (3). בהקשר זה נמצא כי שיפור בהרכב המזון, ירידה במשקל, הגברת הפעילות הגופנית והפסקת העישון מסייעים במידה רבה להפחתה בממדי הדלקת. קיים מתאם בין ירידה זו לשיפור הפרוגנוזה הוסקולרית.

חלבונים המופיעים בזמן דלקת

high sensitivity C-Reactive Protein

על הקשר בין התסמונת המטבולית והדלקת אפשר ללמוד ממחקרים שבדקו את המתאם בין מספר מרכיבי התסמונת ורמת



ספירה לבנה

יש לציין שמדובר לאו דווקא בחלבון הנייל וכי גם חלבונים אחרים המופיעים בעת דלקת (לדוגמה פיברינוגן) ותאי דם לבנים (עולים בזמן דלקת) משתתפים גם הם בהשראה אפשרית של נזק לכלי הדם. הדיווח שהופיע לאחרונה בעקבות מחקר ה- Women Health Initiative בארה"ב מלמד כי סיכון וסקולרי בנשים מתחיל כבר כאשר ערכי ספירת הדם הלבנה שלהן עולים על 6,700 תאים בממ"ק (5). ערכים אלו נחשבו עד לאחרונה תקינים לחלוטין. תצפית זו מדגישה עד כמה אנו חייבים "להחליף דיסקט" ולהתייחס לבדיקות שעד לא מכבר נחשבו תקינות, כמשתנה רציף המעיד על הסיכון העתידי האפשרי. מעניין שרמות גבוהות של חלבוני דלקת ניתנות לזיהוי זמן רב לפני הופעת האירועים הקליניים של חסימות כלי דם (6).

מקובלת כיום הסברה שחשיבות הדלקת זהה לחשיבות של מידות כולסטרול או לחץ דם. מחקרים חדישים עוסקים כעת בשאלה האם יש לנטר טיפול בהיפרכולסטרולמיה על ידי שימוש בסמני דלקת ותוצאות ראשוניות מלמדות שאכן כך הדבר (7).

השפעת התזונה על גורמי הדלקת

על תפקיד התזונה בהשראת הדלקת אפשר ללמוד ממגוון של מחקרים. Nappo וחב' הראו שארוחה שומנית מגבירה רמות של מתווכי דלקת דוגמת IL-6, TNF וכן גורמת להפעלה של תאי האנדותרל תוך שחרור חלבונים דוגמת VCAM-1 ICAM-1 (8). השינויים לא נצפו לאחר ארוחת פיצה, וכמו כן ניתן היה לבטלם תוך שימוש בויטמינים נוגדי חמצון, עובדה המעידה על מנגנון חמצוני הקושר בין ארוחה שומנית ותגובה דלקתית. חיזוק למנגנון החמצוני מתקבל מעובדה שבה הראו כי עליה בגלוקוז קשורה בעליה של ציטוקינים, וכי ניתן לבטל זאת תוך שימוש בנוגדי חמצון (9). למועד שבו מספקים את הויטמינים נוגדי החמצון, יש כנראה השפעה על ממדי התגובה הדלקתית (10). הנתונים הללו הביאו לכך שצוות חוקרים מאטליה המליץ על דיאטה ים תיכונית בנבדקים עם תסמונת מטבולית, ואכן מצא שיש ירידה ברורה בממדי התגובה הדלקתית ושיפור התפקוד של אנדותרל כלי הדם (11). תוצאות דומות ניתן לקבל בעקבות ירידה במשקל, המלצות תזונתיות נאותות ופעילות גופנית (12). צריכה מתונה של אלכוהול מסייעת בהשגת היעדים הללו, אולם לשימוש מופרז באלכוהול יש השפעה הפוכה (13). ניתן להשתמש בחומצת שומן מסוג אומגה 3 דוגמת EPA ו-DHA כדי להשיג השפעה נוגדת דלקת, והדבר מדגים מנגנון מיטבי נוסף לתזונה העשירה בחומצות השומן הללו (14). אפקט מנוגד, דהיינו הגברת התגובה הדלקתית, מקבלים בעקבות מזונות עם אינדקס גליקמי גבוה (15). מכלול הנתונים הנייל מעיד על קשר ברור בין ההרכב התזונתי ונוכחות הדלקת נמוכת העוצמה בגופנו. ההיפותזה, שריבוי הפעמים שבהם אנו מתניעים את התהליך הדלקתי בעקבות תזונה לקויה, הינה מרתקת משום שיש בה כדי לאפשר שיפור המצב הדלקתי של המטופל על ידי התערבות תזונתית נאותה. מדובר למעשה באחד ההסברים האפשריים לאפקט המיטיב שיש לתזונה המתאימה על בריאות האדם.

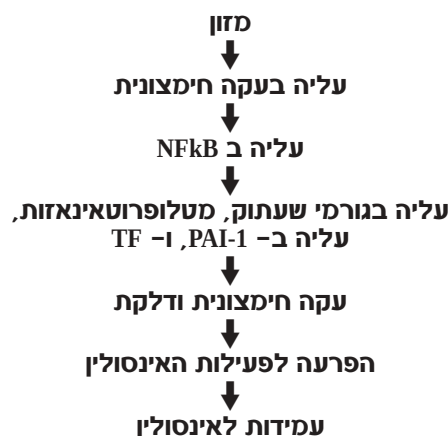
סקירה חדשה על הקשר בין תסמונת מטבולית עמידות לאינסולין ודלקת ניתן למצוא מעל דפי ה-Circulation שפורסם לאחרונה (16). הסקירה עוסקת בהיבטים שונים של מה שמתחיל להסתמן בספרות המקצועית כ- Macronutrient induced inflammation. בסקירה זו ניתן למצוא את ההסבר הביוכימי והמסלולי המקשרים בין תזונה לדלקת. כך לדוגמה מקובל כיום לראות באינסולין הורמון נוגד דלקת. עמידות להורמון זה נגרמת על ידי מתווכי

דלקת דוגמת Tumor Necrosis Factor α . עודף מזון עתיר קלוריות ושומן מביא למצב שבו האינסולין אינו מספיק לבטא את יכולתו נוגדת הדלקת. נוצר מעגל משוב חיובי שבו הדלקת גוררת עמידות לאינסולין ועמידות לאינסולין מגבירה את התהליך הדלקתי וחוזר חלילה. ידוע שאינסולין מדכא גורמי שעתוק תומכי דלקת דוגמת NFkB AP-1 Egr-1 ומכאן גם את הגנים המתאימים מתווכי הדלקת. הפרעה בפעילות האינסולין עקב עמידות לאינסולין גורמת להפעלה של גורמי השעתוק הללו ובטוי יתר של גנים הקשורים לתגובה הדלקתית. גם גלוקוז יכול להשרות דלקת במנגנונים דומים תוך הופעת פעילות יתר של NFkB עם ירידה במעבכ שלו Ikb ובטוי יתר של גנים דלקתיים. יש הופעה של פעילות יתר של מטלופרוטאינאזות Tissue factor כמו גם Plasminogen activator inhibitor-1 והפעלת יתר של מנגנון קרישת הדם כתוצאה מכך. אכן ידוע שמצבים דלקתיים קשורים בפעילות יתר קרישתית. מעניינת העובדה שהזלפת טריגליצרידים עם הפרין למתנדבים בריאים גורמת תגובה דלקתית. תגובה זו קיימת באופן רציף בנבדקים שמנים. העקה החימצונית המופיעה בעקבות אכילת מזון תורמת גם היא לשפעול מערכת הדלקת תוך השפעה על גורמי השעתוק שצוינו. וכך לדוגמה, NFkB מווסת את הפעילות של לפחות 125 גנים, רובם קשורים לתגובה הדלקתית.

הסברה הרווחת בקרב החוקרים הינה שהמזונות כיום מכילים פחות מדי סיבים ופחות מדי פירות וירקות, ומסיבה זו האינסולין המופרש אינו מספיק כדי לדכא את התגובה הדלקתית המושרית על ידי האוכל. כך לדוגמה, דיאטה של 900 קילוקלוריות המומלצת על ידי American Heart Association step 2 ומבוססת על פירות וסיבים אינה גורמת עקה חימצונית משמעותית או דלקת לעומת מזון מזללה (Fast food).

יצירת הרדיקלים הסופראוקסידים בעקבות המזון גוררת ירידה בזמינות של NO משום שרדיקל הסופראוקסיד נקשר ל- NO תוך יצירה של פראוקסיניטראט. ירידה בזמינות NO כרוכה בליקוי בתפקוד אנדותרל כלי הדם עם משמעות קרדיו-וסקולארית רבה. לפיכך מסתמן שיש מזונות "בטוחים" שאינם משרים תגובה דלקתית. לדוגמה, ארוחת בקר של 900 קילוקלוריות עשירה בפירות וסיבים אינה גורמת עקה חימצונית ודלקת. גם נטילת ויטמין E אלכוהול ומיץ תפוזים בכמויות אקו-קלוריות אינם גורמים עקה חימצונית ודלקת (16). את הקשר שבין מזון משרה דלקת להופעת עמידות לאינסולין ניתן לסכם כפי שמובא בתרשים 1.

תרשים 1: הקשר שבין מזון משרה דלקת להופעת עמידות לאינסולין



הדיווח שהופיע

לאחרונה בעקבות

מחקר ה- Women

Health Initiative

בארה"ב מלמד כי

סיכון וסקולרי בנשים

מתחיל כבר כאשר

ערכי ספירת הדם

הלבנה שלהן עולים

על 6,700 תאים

בממ"ק. ערכים אלו

נחשבו עד לאחרונה

תקינים לחלוטין.

תצפית זו מדגישה

עד כמה אנו חייבים

"להחליף דיסקט"

ולהתייחס לבדיקות

שעד לא מכבר

נחשבו תקינות,

כמשתנה רציף

המעיד על הסיכון

העתידי האפשרי





לסיכום

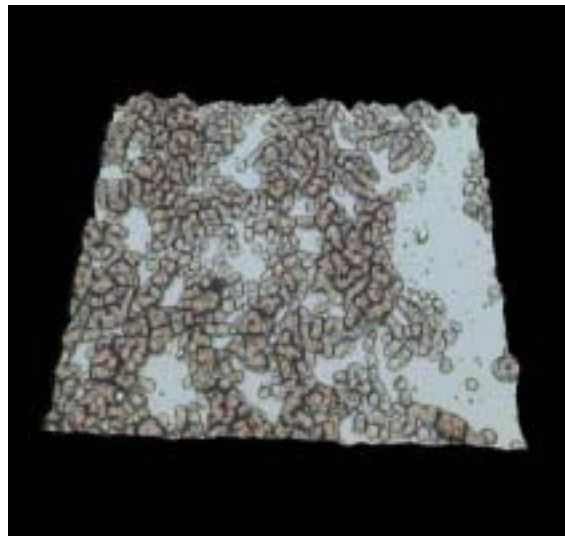
ניתן לסכם ולומר, כי התסמונת המטבולית קשורה בצורה ברורה לנוכחות דלקת נמוכת עוצמה המבטאת סיכון לאירועים וסקולריים דוגמת התקפי לב ואירועים מוחיים. השומן הויסצרי משתתף ביצור מתווכי דלקת, וההתערבות התזונתית מסייעת בהפחתת התגובה הדלקתית והמשקל כאחד. הבהרת המנגנונים הדלקתיים תאפשר גישות תזונתיות חדשות המביאות בחשבון לא רק את המשקל, פרופיל הליפידים, ערכי הגלוקוז או ממדי העמידות לאינסולין, אלא גם את ההשפעות נוגדות הדלקת הרצויות. הנחת העבודה גורסת שמזונות הקשורים בהשראת דלקת מחמירים את הבסיס הביולוגי של מחלות כלי הדם, בעוד שתזונה נאותה מפחיתה את הדלקת הזו. לפנינו אם כן היבט חדש ההולך ומבסס את מעמדו בתחום התזונה המודרנית. לא רחוק היום שנוסיף בדיקות לנוכחות מיקרו-דלקת להערכת מצבו של הנבדק בדיוק כפי שאנו מבצעים כיום בדיקות פרופיל ליפידים, גלוקוז, לחץ דם וכד'.

References:

1. Ridker PM. On evolutionary biology, inflammation, infection, and the causes of atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:2-4.
2. Libby P, Ridker PM, et al. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
3. Ridker PM. Cardiology Patient Page. C-reactive protein: a simple test to help predict risk of heart attack and stroke. *Circulation* 2003;108:e81-e85.
4. Labarrere CA, Zaloga GP. C-reactive protein: from innocent bystander to pivotal mediator of atherosclerosis. *Am J Med* 2004;117:499-507.
5. Margolis KL, Manson JE, et al. Leukocyte count as a predictor of cardiovascular events and mortality in postmenopausal women: The Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med* 2005;165:500-8.
6. Engstrom G, Lind P, et al. Effects of cholesterol and inflammation-sensitive plasma proteins on incidence of myocardial infarction and stroke in men. *Circulation* 2002;105:2632-7.
7. Ridker PM, Cannon CP, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20-8.
8. Nappo F, Esposito K, et al. Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1145-50.
9. Esposito K, Nappo F, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002;106:2067-72.
10. Carroll MF, Schade DS. Timing of antioxidant vitamin ingestion alters postprandial proatherogenic serum markers. *Circulation* 2003;108:24-31.
11. Esposito K, Marfella R, et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004;292:1440-6.
12. Ziccardi F, Nappo F, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002;105:804-9.
13. Imhof A, Froehlich M, et al. Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet* 2001;357:763-7.
14. Pischon T, Hankinson SE, et al. Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers

הצצה חטופה אל עולם הדלקת מתאפשרת תוך שימוש בטכנולוגיה חדישה הממחישה תהליך של הצמדות כדוריות דם אדומות זו לזו במצבים דלקתיים. הנחת העבודה הינה שמרכיבי התסמונת המטבולית קשורים ביצור חלבוני דלקת בכבד, ואלו גורמים לכדוריות הדם להיצמד האחת לשניה. באמצעות סורק תאים אפשר להתבונן במה שמתרחש בנבדק בריא (תמונה 1 חלק תחתון) לעומת נבדק עם ריבוי מרכיבי התסמונת המטבולית (תמונה 1 חלק עליון). נמצא קשר ברור בין ריבוי מרכיבי התסמונת המטבולית והופעת צברי התאים בדם ההיקפי (17). ההשערה הינה שההדבקה הזו גורמת להפרעה בזרימת הדם, אולם נושא זה נתון עדיין במחקר מתקדם.

תמונה 1: הצמדות של כדוריות הדם האדומות בתסמונת מטבולית (תמונה עליונה) ובנבדק בריא (תמונה תחתונה)



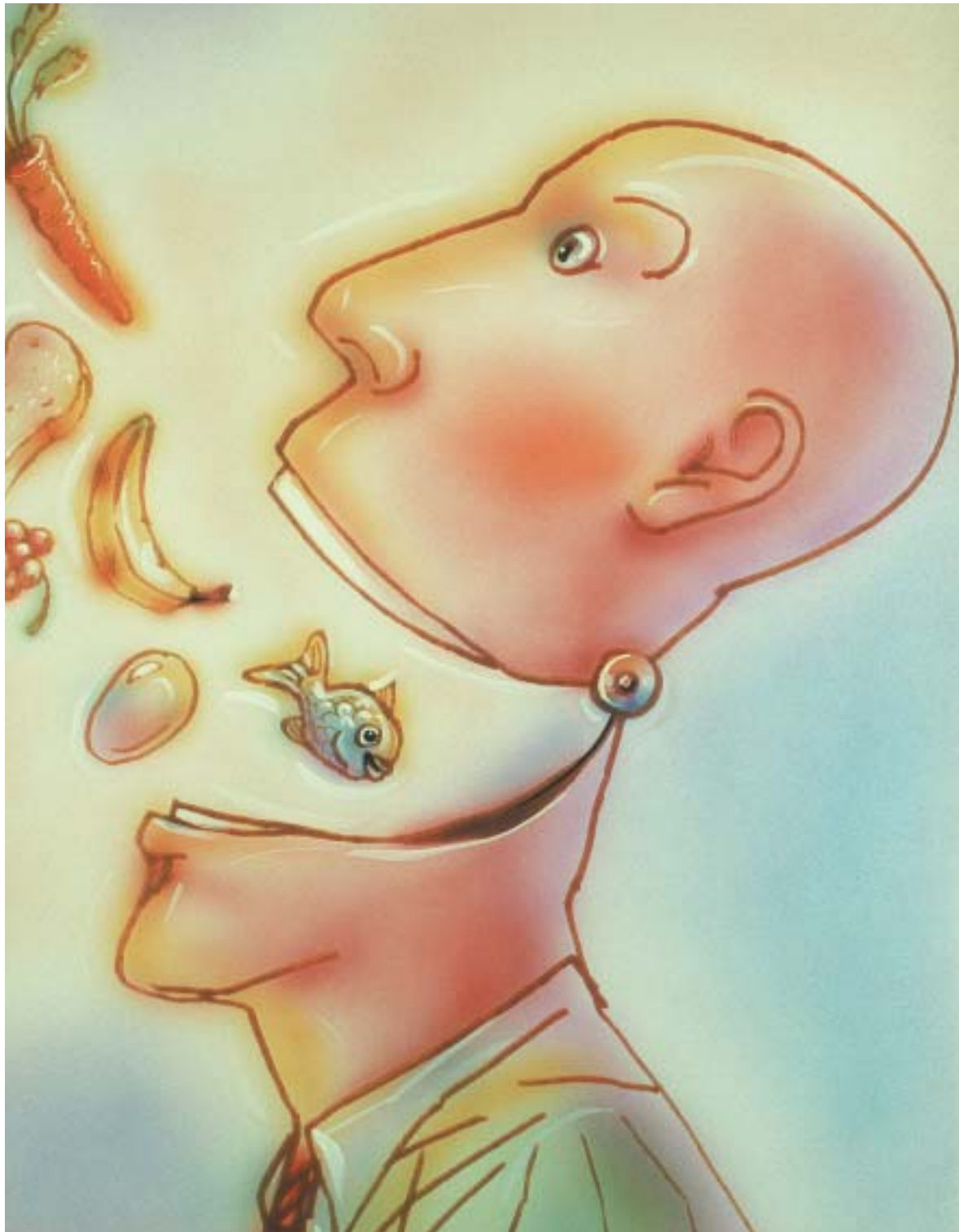
התמונות באדיבות צוות מרכז תל-אביב לדלקת בראשות פרופ' יצחק שפירא, פרופ' שירוס, ד"ר מלמד, גבי מירב רוזנבלט והגבי שרון טוקר

מקובל כיום לראות באינסולין הורמון נוגד דלקת. עודף מזון עתיר קלוריות ושומן מביא למצב שבו האינסולין אינו מספיק לבטא את יכולתו נוגדת הדלקת. נוצר מעגל משוב חיובי שבו הדלקת גוררת עמידות לאינסולין, ועמידות לאינסולין מגבירה את התהליך הדלקתי וחוזר חלילה



- among US men and women. *Circulation* 2003;108:155-60.
15. Liu S, Manson JE, et al. Relation between a diet with a high glycemic load and plasma concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 2002;75:492-8.
16. Dandona P, Aljada A, et al. Metabolic syndrome. A comprehensive Perspective Based on Interactions

- Between Obesity, Diabetes, and Inflammation. *Circulation* 2005;111:1448-54.
17. Toker S, Rogowski O, et al. Association of components of the metabolic syndrome with the appearance of aggregated red blood cells in the peripheral blood. An unfavorable haemorheological finding. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:197-202.





הסינדרום המטבולי – מבט מן הכבד

שירה זלבר-שגיא דיאטנית קלינית
פרופ' רן אורן – מנהל יחידת הכבד
המכון למחלות דרכי העיכול והכבד,
המרכז הרפואי ת"א ע"ש סוראסקי

כבד שומני לא אלקוהולי נחשב שנים למצב בניגוי ולכן גם לא הוגדר כמחלה. היום נחשב הכבד השומני, העלול להתקדם לדלקת ופיברוזיס ועד לשחמת הכבד, כביטוי הכבדי של הסינדרום המטבולי, הנובע בעיקר מתנגודת לאינסולין.

מה קדם למה? הכבד השומני או הסינדרום המטבולי? האם כבד שומני משפיע על היווצרות הסינדרום המטבולי, או שהתנגודת לאינסולין משפיעה על היווצרות כבד שומני?

קשר חזק בין NAFLD וממצאים קליניים ומעבדתיים המעידים על תנגודת לאינסולין דווח זה מכבר. שכיחות NAFLD בשמנים מגיעה ל- 70-80%. ללא קשר ל-BMI, נוכחות סוכרת מסוג 2 מעלה את הסיכון ל-NAFLD ואת חומרת המחלה. השמנה אבדומינלית אף היא גורם סיכון חשוב גם בבעלי משקל תקין (1). יש ראיות לכך כי תנגודת לאינסולין קיימת גם בחולי NAFLD רזים ולא סוכרתיים, דבר המחזק את תפקידה בפתוגנזה של NAFLD (5). לצד ראיות אלה, ישנן עבודות המתארות את הכבד כגורם פתוגני בהתהוות הסינדרום המטבולי. מכאן עולה שאלת הביצה והתרנגולת - מה קדם למה, הכבד השומני או הסינדרום המטבולי? בסקירה הבאה נעמיק את הבנת היחסים ביניהם ונסה להשיב על שאלה זו.

ופעת הכבד השומני הלא אלקוהולי Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) ידועה מזה כ-4 עשורים לפחות, אך בשנים האחרונות זוכה להתייחסות מחודשת לאור ההכרה בשכיחותה העצומה, העומדת על 20-30% ומהווה לפיכך את מחלת הכבד השכיחה ביותר בעולם המערבי. לאחרונה הסתבר באופן

מפתיע כי כבד שומני, שנחשב שנים למצב בניגוי, עלול להתקדם לדלקת ופיברוזיס מצב הנקרא Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) ועד לשחמת הכבד, ולכן אף הוגדרה כמחלה (1). ב-1998 הציע ה-WHO את המושג "Metabolic Syndrome" להגדרת מקבץ מחלות וגורמי סיכון המלווים סוכרת מסוג 2, שנקראו בעבר בשם "Insulin Resistance Syndrome". באוכלוסייה שאינה סוכרתית התבססה ההגדרה על מדידת רגישות לאינסולין. רק בשנת 2001 נקבעו בדוח השלישי של ה-Adult Treatment Panel (ATP) הגדרות אופרטיביות יותר שניתנות בקלות ליישום בכלל האוכלוסייה. ההגדרה כוללת לפחות שלושה מתוך חמשת הקריטריונים הבאים: השמנה אבדומינלית, יתר לחץ דם, היפרטריגליצרידמיה, רמות נמוכות של HDL והיפרגליקמיה (2,3).

בשנים האחרונות נחשב הכבד השומני כביטוי הכבדי של הסינדרום המטבולי (4,5).

כיצד תנגודת לאינסולין משפיעה על היווצרות כבד שומני?

NAFLD הינו מצב בו כמות השומן המצטברת בתוך תאי הכבד עולה על 5% ממשקלו. הצטברות השומן בתאי הכבד (steatosis) נובעת מייצור או העברה מוגברים של חומצות שומן לכבד העולה





טבלה 1: קורלציה בין תכולת שומן באזורי גוף שונים למינון הזרקת אינסולין בחולי סוכרת type 2

	Daily insulin dose	
	r	p
Liver fat (%)	0.76	0.0004
Visceral fat (ml)	0.46	0.048
Subcutaneous fat (ml)	0.47	0.041

Diabetes 2000

לא על האינסולין לבדו: הורמונים נוספים המקשרים בין הסינדרום המטבולי לכבד שומני

אינסולין הוא ההורמון הנחקר ביותר בנושא הכבד השומני, אך בשנים האחרונות נמצא כי קיים מערך מורכב של הורמונים נוספים, הקשורים זה בזה ובאינסולין, וכולם משפיעים על היווצרות כבד שומני ועל התקדמות המחלה. סקירה זו תתמקד בשניים מהם: לפטין, ואדיפונקטין.

לפטין

ההורמון או adipocytokine, המופרש בעיקר מן האדיפוציטים הויסצרליים, תוצר של הגן ob שזוהה באמצע שנות התשעים. הרצפטורים ללפטין נמצאים בעיקר בהיפותלמוס, שם הוא מווסת רעב והוצאת אנרגיה לטובת איבוד משקל. בבני אדם, רמות לפטין נמצאות בקורלציה עם אחוז השומן בגוף. בבני אדם שמנים רמות לפטין מוגברות המעידות על תנגודת ללפטין (10). מעבודות בבעלי חיים מסתבר כי ללפטין תפקיד פסיולוגי נוסף והוא מניעת ה-"lipotoxicity". בעוד שבמכרסמים רגילים דרושה דיאטה המכילה 60% שומן להשריית כבד שומני, בעכברים מחוסרי לפטין, או בחולדות עם תנגודת ללפטין, מספיקה דיאטה עם 6% שומן לגרום להתפתחות כבד שומני מאוד. מאידך, הזרקת לפטין, או שיפור הרגישות אליו, הופכים את התמונה. לפטין מונע הצטברות טריגליצרידים על-ידי דיכוי אנזימים ליפוגניים ועידוד אנזימים הקשורים בחמצון חומצות שומן. רמות לפטין בסרום נמצאו כפולות בקרב 47 חולי NASH לעומת 47 ביקורות תואמות במין וב-BMI ($p < 0.003$). בנוסף, לפטין נמצא כמבא עצמאי לחומרת הכבד השומני (ה-steatosis) גם לאחר תקנון לתנגודת לאינסולין ול-BMI (11). יחד עם זאת, לפטין ידוע גם כציטוקין פרו-דלקתי ופרו-פיברוגני, כלומר הוא עשוי דווקא לעודד את התקדמות המחלה ל-"second hit" ובכך לעבור מהצטברות שומן בניגוד לדלקת ולשחמת הכבד. מכאן, שתפקידו ב-NASH אינו פתור דיו ונותר לקבוע האם השפעתו חיובית או שלילית (10).

אדיפונקטין

אדיפונקטין הינו הורמון נוסף המופרש מאדיפוציטים ופועל כנגד השמנה בעיקר על-ידי הגברת הוצאת אנרגיה. בנוסף הוא פועל כגורם אנטי-סכרתי ואנטי-אתרוגני שנמצא בקורלציה חיובית חזקה עם רגישות לאינסולין בבני אדם. אדיפונקטין מגביר חמצון בטא של חומצות שומן בשריר ונמצא בקורלציה שלילית לרמות גלוקוז בסרום. ירידה ברמות אדיפונקטין קשורה בירידה בתגובה לאינסולין ורמות גלוקוז מוגברות, בעוד שטיפול באדיפונקטין מוריד רמות גלוקוז בסרום. חסר באדיפונקטין נמצא קשור עם

על קצב הוצאתן מהכבד. כיום מקובלת תיאורית שני השלבים להסברת הפתוגנזה של NAFLD. השלב הראשון (first hit) מתחיל בתנגודת לאינסולין הכוללת עליה בפעילות Hormone Sensitive Lipase (HSL) ולכן עליה בליפוליזה פריפרית שיוצרת זרם מוגבר של חומצות שומן חופשיות לכבד. הכבד קולט את חומצות השומן באופן פסיבי, אך אינו יכול להיפטר מעודף השומן בקצב הנדרש על-ידי חמצון בטא מוגבר או על ידי יצוא השומן בחזרה לפריפריה בצורה של VLDL. באופן דומה, ייצור אפוליפופרוטאין B-100 הדרוש לייצור VLDL נמצא נמוך יחסית בחולי NAFLD. נוסף לכך, הליפוגנזה האנדוגנית בכבד גוברת תחת מצב של תנגודת לאינסולין. בשלב השני (second hit) חלה העקה החמצונית, שנובעת מחמצון עודפי חומצות השומן החופשיות בתוך תאי הכבד. תוצרי החמצון מעודדים הפרשת ציטוקינים פרו-דלקתיים דוגמת $\text{TNF-}\alpha$, וכן משפיעים את ה-stellate cells, התאים בכבד האחראים על ייצור קולגן ופיברוזיס. השלב השני מוביל לצורה החמורה יותר של המחלה - NASH ועשוי להתקדם עד לשחמת הכבד בחלק קטן מן המקרים (1,5).

כיצד כבד שומני משפיע על היווצרות הסינדרום המטבולי?

שומן המצטבר באיברים שאינם רקמת שומן כמו כבד, לבלב ושריר פוגע גם במטבוליזם התקין של הרקמה, מצב הנקרא "Lipotoxicity". חומצות שומן חופשיות משרות תנגודת לאינסולין על-ידי עיכוב הסיגנל והפעילות של אינסולין. בעכברים טרנסגניים ניתן להשרות ביטוי יתר של lipoprotein lipase בכבד או בשריר, דבר המוביל לכבד שומני או לשריר שומני. תהליך זה משרה תנגודת לאינסולין ספציפית לרקמה בה הצטבר השומן, שבאה לידי ביטוי בשריר בירידה ב-insulin-stimulated glucose uptake, ובכבד ביכולת מוגבלת של אינסולין לדכא ייצור גלוקוז אנדוגני (גלוקונאוגנזה) (6). בשתי עבודות נוספות בבעלי חיים, האחת בכלבים (7) והשנייה בחולדות (8), נתנה דיאטה עשירה בשומן שהשרתה תנגודת משמעותית לאינסולין בכבד, אך בשריר כמעט שלא נראתה תנגודת לאינסולין (7) או שהופיעה רק בשלב מאוחר יותר (8). מחברי המאמר מסיקים כי לתנגודת כבדית לאינסולין ראשוניות בהתפתחות תנגודת לאינסולין הקשורה בהשמנה (7). דיאטה עשירה בשומן משרה בשלב ראשון תנגודת לאינסולין ברקמת השומן ובכבד, דבר המוביל לאספקה עודפת של שומן וגלוקוז לשריר העלולה לעורר או להחמיר תנגודת לאינסולין ברקמת השריר (8). השפעתו החשובה של כבד שומני על תנגודת לאינסולין מודגמת במחקר שבדק גורמים המשפיעים על השונות הבין אישית בכמות האינסולין הדרושה לאיזון סוכרת מסוג 2 המטופלת באינסולין. תכולת השומן בכבד והשומן הויסצרלי והתת-עורי נבדקו ב-20 חולי סוכרת המאוזנים על-ידי אינסולין NPH ומטפורמין. אחוז השומן בכבד נמצא כמשתנה בעל הקורלציה הגבוהה ביותר עם כמות האינסולין היומית הדרושה לאיזון הסוכרת ($p < 0.001$, $r = 0.76$) (ראה טבלה). השונות בכמות השומן בכבד משפיעה על השונות בדרישה לאינסולין, דרך הפחתת רגישות הכבד לאינסולין וחוסר יכולת לדכא כראוי ייצור גלוקוז אנדוגני (9).

מכאן, שכבד שומני אינו רק תוצר של תנגודת לאינסולין אלא גם תורם פעיל לעצם התהוותה.

תכולת השומן בכבד

והשומן הויסצרלי

והתת-עורי נבדקו

ב-20 חולי סוכרת

המאוזנים על-ידי

אינסולין NPH

ומטפורמין. אחוז

השומן בכבד נמצא

כמשתנה בעל

הקורלציה הגבוהה

ביותר עם כמות

האינסולין היומית

הדרושה לאיזון

הסוכרת



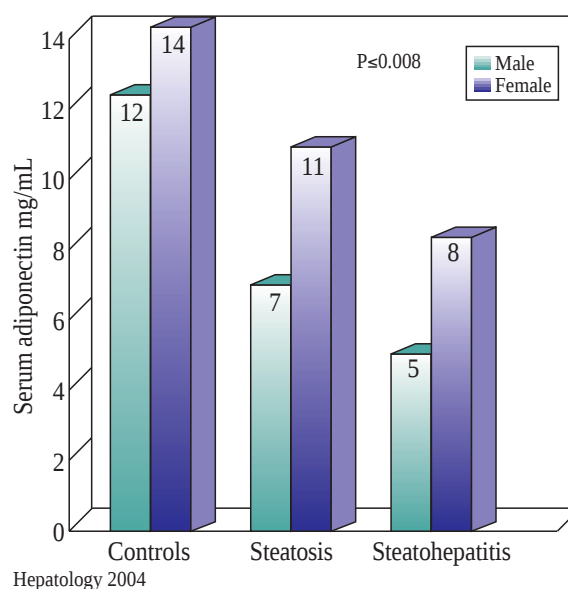
References:

- Angulo P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. N Engl J Med 2002; 346:1221-31.
- Marchesini G, Forlani G, Cerrelli F, Manini R, Natale S, Baraldi L, Ermini G, Savorani G, Zocchi D, Melchionda N. WHO and ATPIII proposals for the definition of the metabolic syndrome in patients with Type 2 diabetes. Diabet Med. 2004;21:383-7.
- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA. 2001;285:2486-97.
- Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. Semin Liver Dis. 2004;24:3-20.
- Bugianesi E, Zannoni C, Vanni E, Marzocchi R, Marchesini G. Non-alcoholic fatty liver and insulin resistance: a cause-effect relationship? Dig Liver Dis. 2004;36:165-73.
- Kim JK, Fillmore JJ, Chen Y, Yu C, Moore IK, Pypaert M, Lutz EP, Kako Y, Velez-Carrasco W, Goldberg IJ, Breslow JL, Shulman GI. Tissue-specific overexpression of lipoprotein lipase causes tissue-specific insulin resistance. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:7522-7.
- Kim SP, Ellmerer M, Van Citters GW, Bergman RN. Primacy of hepatic insulin resistance in the development of the metabolic syndrome induced by an isocaloric moderate-fat diet in the dog. Diabetes. 2003;52:2453-60.
- Kraegen EW, Clark PW, Jenkins AB, Daley EA, Chisholm DJ, Storlien LH. Development of muscle insulin resistance after liver insulin resistance in high-fat-fed rats. Diabetes. 1991;40:1397-403.
- Ryysy L, Hakkinen AM, Goto T, Vehkavaara S, Westerbacka J, Halavaara J, Yki-Jarvinen H. Hepatic fat content and insulin action on free fatty acids and glucose metabolism rather than insulin absorption are associated with insulin requirements during insulin therapy in type 2 diabetic patients. Diabetes. 2000;49:749-58.
- Poordad FF. The role of leptin in NAFLD: contender or pretender? J Clin Gastroenterol. 2004;38:841-3.
- Chitturi S, Farrell G, Frost L, Kriketos A, Lin R, Fung C, Liddle C, Samarasinghe D, George J. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: A manifestation of lipotoxicity? Hepatology. 2002;36:403-9.
- Lopez-Bermejo A, Botas P, Funahashi T, Delgado E, Kihara S, Ricart W, Fernandez-Real JM. Adiponectin, hepatocellular dysfunction and insulin sensitivity. Clin Endocrinol (Oxf). 2004;60:256-63.
- Kaser S, Moschen A, Cayon A, Kaser A, Crespo J, Pons-Romero F, Ebenbichler CF, Patsch JR, Tilg H. Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis. Gut. 2005 Jan;54(1):117-21.
- Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? Hepatology. 2004;40:46-54.

פגיעה בכלי דם ואתרוסקלרוזיס. בכבד אדיפונקטין מגביר רגישות לאינסולין, ולכן מדא ייצור גלוקוז ומגביר חמצון חומצות שומן בכבד. בנוסף לפעילותו המטבולית, לאדיפונקטין השפעה אנטי-דלקתית והוא מהווה אנטגוניסט ל- $\text{TNF-}\alpha$, הידוע כציטוקין שמשרה תנגודת לאינסולין ומעודד התקדמות מחלות כבד וביניהן כבד שומני (12,13).

לאחרונה הושו רמות אדיפונקטין בסרום בין בריאים תואמים במין, גיל ו- BMI לבין 29 חולי NAFLD עם שומן בלבד בכבד ול- 80 חולים הסובלים ממחלת כבד מתקדמת יותר, הכוללת גם דלקת ופיברוזיס - NASH. בחולי ה- NASH נמצאו הרמות הנמוכות ביותר של אדיפונקטין ואילו בביקורות נמצאו הרמות הגבוהות ביותר שהיו כפולות מאלו של חולי ה- NASH ($P=0.008$) (ראה איור 1) בנוסף, רמות אדיפונקטין נמוכות ניבאו, באופן בלתי קשור לתנגודת לאינסולין, הצטברות שומן חמורה יותר ודרגה גבוהה יותר של דלקת בכבד (14).

איור 1: רמות אדיפונקטין בסרום במחלת כבד שומני



לסיכום

מערך הגורמים הקשורים בכבד שומני הולך ומתחזק בשנים האחרונות, אך הבנת מלוא התהליך הפתוגני עדין לוקה בחסר. נראה כי הקשר כבד שומני - תנגודת לאינסולין הינו דו כיווני וכי בתוכו שלובים עוד גורמים רבים נוספים כמו לפטין ואדיפונקטין. לשאלה האם לכבד שומני ראשוניות בהיווצרות תנגודת לאינסולין ביחס לשריר אין תשובה חד משמעית, ולצד העבודות שהוצגו כאן ישנן עבודות העשויות להעיד כי דווקא לשריר הראשוניות. נראה כי מודלים ניסויים שונים מראים תוצאות שונות. בכל אופן, ברור כי הכבד אינו פסיבי, וכי הוא תורם משמעותי להחמרת הסינדרום המטבולי על-ידי גלוקואוגנזה מוגברת. מחקר פרוספקטיבי דרוש על-מנת להכריע בשאלה האם כבד שומני הוא אבן דרך חשובה בהתהוות הסינדרום המטבולי.

אדיפונקטין מגביר

רגישות כבדית

לאינסולין ולכן מוביל

לחמצון מוגבר של

שומן בכבד ולדיכוי

גלוקואוגנזה. בנוסף

יש לו השפעה

אנטי-דלקתית והוא

מהווה אנטגוניסט

ל- $\text{TNF-}\alpha$.

לחולי כבד שומני

רמות נמוכות יחסית

של אדיפונקטין



תסמונת מטבולית של מחלת האיידס

ד"ר איציק לוי

מנהל שרות האיידס, המרכז הרפואי שיבא תל השומר

כניסת התרופות נוגדות נגיף ה- HIV הביאה עימה לשיפור ניכר בהישרדות החולים, ומנגד לתופעות לוואי שעשויות לשבש בצורה ניכרת את איכות החיים, ובעיקר לתסמונת המטבולית, הכוללת שינוי בצורת הגוף (ניוון שומני בקצוות הגוף והשמנה מרכזית) ועלייה ברמת הסוכר, הטריגליצרידים והכולסטרול. תסמונת זו גורמת להפרעה קוסמטית קשה, להפרעה בתפקוד היומיומי ולעלייה ניכרת בסיכון למחלת לב. ניטור הנשאים לרמת גלוקוז ושומנים בדם, וכן ניטור שינויים בצורת הגוף וגורמי סיכון אחרים לטרשת עורקים יביא לשינויים מוקדמים בסגנון החיים ובטיפול התרופתי, העשויים למנוע טרשת עורקים מוקדמת ומחלת לב וכלי דם.

האנושי ואנוני ה- Protease מסייע בבניית הנגיף מחדש לאחר שכפולו כך שיכול לצאת החוצה מחוץ לתא ולהדביק תאים חדשים. לאחר ההדבקה גורם הנגיף בדרכים שעד היום לא ברורות לחלוטין להרס שיטתי של תאי T helper וכאשר מספרם יורד אל מתחת 200 תאים לממ"כ דם מתחיל דיכוי חיסוני משמעותי שבעקבותיו עלול נשא הנגיף ללקות במגוון מחלות זיהומיות או ממאירות אשר בסופו של דבר מביאות למותו. עד שנת 1996 לא היה טיפול יעיל במחלה ורוב האנשים שנדבקו בנגיף נפטרו תוך 10-5 שנים מהגילוי. בשנת 1996 נכנס לשימוש שוטף שילוב תרופתי יעיל המכונה "קוקטייל" (HAART – Hyper Active Anti Retroviral Therapy) ותוך שנתיים נצפתה ירידה של 80% בתמותה. החוקרים סבורים כי נשאים שמאובחנים בזמן ונוטלים את הטיפול הנוגד נגיפים שלהם כראוי עשויים לזכות לתוחלת חיים כמעט רגילה. את הקוקטייל מרכיבים משילוב של לפחות שלוש תרופות מלפחות שתי קבוצות תרופות. התרופות הקיימות לטיפול בנשאי HIV שייכות לארבע קבוצות: תרופות נוקלאוזידיות המעכבות את האנזים RT (NRTIs), תרופות שאינן נוקלאוזידיות שמעכבות את האנזים RT (NNRTIs), תרופות המעכבות את האנזים פרוטאז (PI), ותרופות המעכבות את חדירת הנגיף לתא (Fusion Inhibitor). בטיפול בנשאי HIV יש צורך בטיפול בשילוב תרופתי של לפחות שלוש תרופות הלקוחות מלפחות שתי קבוצות, וזאת על מנת למנוע התפתחות עמידות לטיפול התרופתי. לתרופות הנוגדות נגיפים תופעות לוואי רבות, כאשר לטווח הקצר בולטות תופעות הקשורות באי נוחות במערכת העיכול (כל התרופות), אנמיה וירידה במספר תאי הדם הלבנים (AZT), נזירות פריפרי (D4T, DDI), פריחה ורגישות יתר (Nevirapine, Efavirenz, Abacavir) ועוד. תסמונת מטבולית היא אחת מתופעות הלוואי השכיחות והקשות של הטיפול הנוגד HIV.

ד לפני עשור חששו חולי האיידס למות כתוצאה מהידבקות בנגיף. כניסת התרופות נוגדות נגיף ה- HIV (הקוקטייל או HAART) הביאה עימה לשיפור ניכר בהישרדות החולים, אולם לתופעות לוואי שעשויות לשבש בצורה ניכרת את איכות החיים, ובעיקר לתסמונת המטבולית הכוללת שינוי בצורת הגוף (ניוון שומני בקצוות הגוף והשמנה מרכזית) ועלייה ברמת הסוכר, הטריגליצרידים והכולסטרול. תסמונת זו גורמת להפרעה קוסמטית קשה, להפרעה בתפקוד היומיומי ולעלייה ניכרת בסיכון למחלת לב. למרות שחלפו כבר כמעט עשר שנים מאז תוארה התסמונת לראשונה עדיין לא מוכרים כל הגורמים לה, ואיננו יודעים כיצד למנוע אותה או לטפל בחולים הלוקים בה.

נגיף ה- HIV ומחלת האיידס

המקרים הראשונים של חולים הלוקים בתסמונת כשל חיסוני נרכש תוארו כבר ב- 1981, ושנתיים לאחר מכן נתגלה הנגיף הגורם לתסמונת. נגיף ה- HIV הגורם לאיידס שייך למשפחת נגיפי ה-retroviruses והחומר הגנטי שלו הוא RNA. התא הפונדקאי העיקרי של נגיף זה הוא תא השייך למערכת החיסון שמכיל קולטן מסוג CD4 ומכונה תא T מסייע (T helper), אם כי הנגיף יכול לחדור גם לתאים אחרים המכילים את הקולטן CD4 כמו מאקרופאגים ותאים דנדריטיים הנמצאים מתחת לעור וליריות. הנגיף חודר לתא באמצעות שני קולטנים - האחד CD4 והשני CCR5 או CXCR4, ולאחר שהוא חודר פנימה לתא צריך ה-RNA להפוך ל-DNA המסוגל לחדור פנימה לתוך גרעין התא ולהתחבר לכרומוזום האנושי. האנזים טראנסקריפטאז הפוך (RT – Reverse Transcriptase) מסייע בהיפוך ה-RNA ל-DNA. אנזים ה- Integrase מסייע בהחדרת ה-DNA לגרעין ולכרומוזום



התסמונת המטבולית באיידס

למעשה אין הגדרה חד משמעית לתסמונת המטבולית, אולם במחקרים רבים משתמשים בהגדרה של התכנית הלאומית האמריקאית לטיפול בחולים הלוקים בהיפרכולסטרולמיה: כלומר, אוסף של שלושה או יותר מהמדדים הבאים: השמנה מרכזית, רמת טריגליצרידים גבוהה, רמת HDL נמוכה, לחץ דם גבוה וסוכרת. על פי הגדרה זו דווחה התסמונת המטבולית ביותר ממחצית נשאי HIV.

במחקר אפידמיולוגי (1) נמצא כי 24% מהנשאים סובלים מאי סבילות לגלוקוז או סוכרת, 37.8% סובלים מהשמנה מרכזית, 42.3% סובלים מיל"ד, 59.3% מרמת טריגליצרידים גבוהה בדם, ו- 52.4% מרמת HDL נמוכה. במחקרים אחרים נמצאה שכיחות דומה. כמו כן נמצאה שכיחות גבוהה יותר של טרשת עורקים ואירועי לב בעקבות התסמונת המטבולית (2).

שינויים מורפולוגיים

שינויים מורפולוגיים מתרחשים בכמחצית נשאי HIV, בעיקר באלו שנוטלים תרופות ומכונים ליפודיסטרופיה (HIV associated lipodystrophy). שינויים אלו כוללים: א. אגירת שומן מרכזית (central fat accumulation) שבאה לידי ביטוי בהגדלה של היקף הבטן, הצטברות שומן בעורף ובחלק התחתון של הגב (תופעה המכונה buffalo hump) והגדלת השדיים. ב. ניוון שומן פריפרי (Peripheral lipodystrophy), בעיקר בגפיים, בעכוזים ובפנים. בחלק מהנשאים יש רק אגירת שומן מרכזית בעוד באחרים יש רק איבוד שומן פריפרי, ואולם בחלק גדול יכולות שתי התופעות להתרחש ביחד. שינויים אלו גורמים להפרעה קוסמטית קשה (תמונה 1) וגורמים לנשאים רבים להפסיק לקחת תרופות. האבחנה של תסמונת הליפודיסטרופיה היא קלינית ובמרבית נעזרים בדרך כלל בסרט מדידה על מנת למדוד את היקף הבטן והאגן. אולם, במחקרים ניתן להשתמש בטומוגרפיה ממוחשבת או במיפוי DEXA על מנת להעריך באופן מדויק את כמות השומן ברקמות. לאחר התחלת טיפול נוגד HIV התופעה הראשונה שנצפתה היא בדרך כלל איבוד שומן פריפרי ורק לאחר מכן יש גם אגירת שומן מרכזית.

מבין התרופות שנקשרו לליפודיסטרופיה נראה כי מעכבים נוקלאוזידים של האנזים RT (NRTIs) ובעיקר התרופה stavudine גורמים בעיקר לאיבוד שומן פריפרי, בעוד מעכבי פרוטאז גורמים בעיקר לאגירת שומן מרכזית. גורמי סיכון נוספים לאיבוד שומן פריפרי כוללים גיל מבוגר, מוצא לבן, מין נקבה, וספירת CD4 נמוכה בהתחלת הטיפול. גורמי סיכון לאגירת שומן מרכזית כוללים מין מבוגר, מין נקבה ועלייה ברמת הטריגליצרידים בדם (3). במחקר פרוספקטיבי (4) נמצא כי לאחר התחלת טיפול בנוגדים נוקלאוזידים של האנזים RT (NRTIs) יש ירידה הדרגתית של השומן הפריפרי. אגירת שומן מרכזית, לעומת זאת, עולה בהתחלה ולאחר מכן נשארת יציבה.

המנגנון בו נגרמים השינויים המורפולוגיים אינו ברור דיו אולם כיוון שהתאורים הראשונים של התסמונת דווחו רק בשנת 1998 (שנתיים לאחר שהחלו להשתמש בתרופות הקוקטייל נגד HIV) סביר להניח שהתופעה קשורה בטיפול התרופתי. כיום סבורים החוקרים כי הניווט השומני (ליפואטרופיה) נגרם בעיקר על ידי נוגדים נוקלאוזידים של האנזים RT (NRTIs). תרופות אלו מעכבות את האנזים DNA polymerase המיטוכונדריאלי ברקמת שומן ובעקבות כך נוצר חסר ב-DNA. עקב כך יש עיכוב ביצירת רקמת שומן והפרעה להתמיינות תאי שומן. מעכבי פרוטאז,

מצידם, מגבירים, כנראה, את ההשפעה המנוונית של תאי השומן באמצעות עיכוב אנזימים האחראים על וויסות השעתוק של DNA לחומצות אמינו בתאי השומן (5).

למרבה הצער אין טיפול יעיל בתסמונת הליפודיסטרופיה, אולם מכמה מחקרים עולה כי החלפת תרופות מכאלו שגורמות לליפודיסטרופיה בשכיחות גבוהה לכאלו שגורמות לתופעה בשכיחות נמוכה עשויה להביא לעצירת המשך השינויים המורפולוגיים ואולי אפילו לנסיגה קלה. למשל, הבעיה שמשקולי עמידות הנגיף לתרופות לא תמיד ניתן לעבור מתרופה "ליפודיסטרופית" לתרופה שאינה כזאת.

בעבר ניסו לרגש את התאים לאינסולין וסברו כי טיפול זה יביא גם לשיפור המורפולוגיה של צורת הגוף, אולם במחקרים פרוספקטיביים נמצא כי תרופות אלו אינן משפרות את צורת הגוף בחולים עם ליפודיסטרופיה שאין להם עמידות לאינסולין. יחד עם זאת, בחולים עם סוכרת או עמידות לאינסולין נראה שנוסף לשיפור הסבילות לגלוקוז עשויות התרופות גם לסייע בשיפור צורת הגוף.

עמידות לאינסולין וסוכרת

רמת אינסולין גבוהה נצפית בשכיחות גבוהה בנשאי הנגיף הסובלים מליפודיסטרופיה. סוכרת של ממש נצפית ב- 7% מהנשאים וזאת בהשוואה ל- 0.5% באוכלוסייה הכללית מותאמת גיל ומשקל. אי סבילות לגלוקוז נצפית ב- 35% מהנשאים (בהשוואה ל- 5% מאוכלוסייה כללית מותאמת גיל ומשקל) (6). גם במקרה זה לא ברור המנגנון המוביל לעמידות לאינסולין ולסוכרת, אם כי נטילת מעכבי פרוטאז מגבירה את הסיכון לכך במידה ניכרת. הטיפול הנוגד נגיפים מביא לשינוי בחדירת חומצות שומן חופשיות והצטברות שומן בתאי השריר. בנוסף, נמצא כי מעכבי פרוטאז מגבילים את חדירת הגלוקוז לתאים באמצעות עיכוב האנזים glucose transporter 4 ועליה באדיפונקטין (7). במחקרים אחדים נמצא כי אפילו מתן מנה אחת בודדת של מעכב פרוטאז באנשים שאינם נושאים את נגיף ה- HIV גורמת להתפתחות עמידות לאינסולין (8). כנראה שבנשאים הנוטלים NRTIs יחד עם מעכבי פרוטאז התמונה מורכבת עוד יותר: ה- NRTIs (ובעיקר סטאבדין)

תמונה 1: השינויים בצורת הגוף בתסמונת הליפודיסטרופיה



כבר כשהתחילה

מגפת האיידס שמו

לב להופעת מחלות

לב וכלי דם בגיל

צעיר יחסית

בנשאים וזאת

בהשוואה לאנשים

שאינם נושאים את

נגיף ה- HIV. לאחר

שנכנס קוקטייל

התרופות לשימוש

סדיר נצפתה עלייה

גדולה עוד יותר

בשכיחות מחלות לב

וכלי דם. ככל שמשך

החשיפה לטיפול

בקוקטייל התרופות

היה ארוך יותר

הסיכון למחלת לב

וכלי דם היה גבוה

יותר





היפרכולסטרולמיה. במחקר אחר (11) ניתנו מעכבי פרוטאז שונים לחולים שקיבלו את אותם NRTIs: 120 קיבלו אטאזאנאביר במינון נמוך ו-123 קיבלו לופינאביר וריטונאביר במינון נמוך. בתחילת הטיפול היו רמות הכולסטרול והטריגליצרידים דומים בחולים משתי הקבוצות. 48 שבועות לאחר התחלת הטיפול נמצא כי התסמונת המטבולית התפתחה ב-9 מהחולים שקיבלו אטאזאנאביר וב-16 מהחולים שקיבלו לופינאביר.

כל מעכבי הפרוטאז עשויים להביא להתפתחות התסמונת המטבולית על מרכיביה השונים, כולל עלייה ברמת הטריגליצרידים והכולסטרול, אם כי אטאזאנאביר מביא לכך בשיעור נמוך במידה ניכרת בהשוואה לתרופות האחרות מאותה קבוצה. בדומה, כל מעכבי RT מסוג NRTIs עשויים להגביר רמת כולסטרול וטריגליצרידים, אם כי לאמביודין, אבאקאביר וטנופוביר עושים זאת במידה פחותה.

מניעה וטיפול בנשאים עם רמת שומנים גבוהה

כיום יש מספר תרופות שגורמות לעלייה ברמת שומנים בסבירות נמוכה בהשוואה לתרופות אחרות. למשל, טנופוביר, לאמביודין ואבאקאביר מקבוצת ה-NRTIs, התרופות מקבוצת ה-NNRTIs אטאזאנאביר מקבוצת מעכבי פרוטאז, ו-T-20 מקבוצת מעכבי איחוי גורמות לתסמונת מטבולית בכלל ולהפרעה בשומני הגוף בסבירות נמוכה יותר בהשוואה לכל התרופות האחרות. בנשאים הנמצאים בסיכון ללקות בהפרעה ברמת השומנים מומלץ להעדיף טיפול קו ראשון בשילוב של תרופות אלו. בנשאים הנוטלים תרופות אחרות ופיתחו הפרעה בשומני הדם מומלץ לעבור מהתרופות האחרות לתרופות הללו. בכל מקרה יש לשלב את המניעה והטיפול בתזונה נכונה כמקובל. במקרים בהם לא ניתן לעבור לתרופות אחרות או שהמעבר לתרופות אחרות לא הביא לירידה ברמת השומנים יש להתחיל בטיפול תרופתי ספציפי: סטאטינים בנשאים עם רמת כולסטרול גבוהה או רמת HDL נמוכה ופיבראטים בחולים עם רמת טריגליצרידים גבוהה. משיקולי קשרי גומלין בין תרופתיים הסטטין המועדף בנשאי HIV הסובלים מהיפרכולסטרולמיה הוא פראבאסטאטין. בגלל הסיכון לרמה גבוהה מדי בדם ונוק לשריר אטורבאסטאטין פחות מומלץ אולם עדיין נסבל ואילו סימבאסטאטין ולובאסטאטין אינם מומלצים כלל (12,13).

מעכבים את פעילות המיטוכונדריה ועיכוב זה לכשעצמו מגביר את הסיכון לעמידות לאינסולין. תוספת עיכוב GLUT4 באמצעות מעכבי פרוטאז מביאה להגברת העמידות לאינסולין ולאי סבילות לגלוקוז ועד לסוכרת של ממש.

מומלץ לבדוק רמת סוכר בכל נשא HIV לפני התחלת טיפול תרופתי, וכן שבועיים לאחר התחלת טיפול תרופתי ולאחר מכן אחת לשלושה חדשים. בנשאים שיש להם סיפור משפחתי של סוכרת type II או גורמי סיכון נוספים למחלת לב וכלי דם יש לעקוב אחר רמת הסוכר בהקפדה גדולה יותר ולשקול ביצוע מבחן סבילות לגלוקוז.

בחולים עם סוכרת או אי סבילות לגלוקוז ורמת אינסולין גבוהה אפשר להשתמש בתרופות המרגשות את התאים לאינסולין כמו מתפורמין או תיאזולידיניונים כמו רוזיגליטאזון.

הפרעה בשומני הדם

שיעור נכבד מנשאי HIV, ובייחוד אלו המטופלים תרופתית סובלים מרמת שומנים גבוהה בדם (9): היפרכולסטרולמיה נצפית ב-27% מהנשאים המטופלים בשילוב המכיל מעכב פרוטאז, 23% מהנשאים המטופלים באמצעות מעכב לא נוקליאוזידי של האנזים RT (NNRTIs), ו-10% מהנשאים המטופלים ב-NRTIs בלבד, וזאת לעומת 8% מהנשאים שאינם מטופלים כלל (Friss). היפרטריגליצרידמיה נצפית ב-40% מהנשאים המטופלים בשילוב מעכב פרוטאז, 32% מהנשאים המטופלים ב-NNRTIs, 23% בנשאים המטופלים ב-NRTIs בלבד, וב-15% מנשאים שאינם מטופלים. רמת HDL נמוכה מ-35mg/dL נצפית ב-27% מנשאים המטופלים במעכבי פרוטאז, 19% מהנשאים המטופלים בשילוב עם NNRTIs, 25% מהנשאים המטופלים ב-NRTIs בלבד, וב-26% מנשאים שאינם מטופלים. בנשאים עם ליפודיסטרופיה נצפית היפרטריגליצרידמיה ב-57% ורמת HDL נמוכה ב-46%. באחד המחקרים (10) נבדקה ההשפעה של תרופות נוגדות HIV בקרב 1603 נשאי HIV בריטיים שהחלו טיפול. נמצא כי בהשוואה לנשאים שנטלו את השילוב של זידובודין/לאמביודין/אפבירנו (המהווה את השילוב הנפוץ ביותר כטיפול קו ראשון) נמצאו רמות כולסטרול גבוהות יותר באנשים שנטלו סטאבדין (d4T) במקום הזידובודין ואילו באנשים שנטלו טנופוביר במקום הזידובודין הייתה השפעה מגנה מפני התוצאות השליליות של

שינויים מורפולוגיים

מתרחשים

בכמחצית נשאי HIV,

בעיקר באלו

שנוטלים תרופות

ומכונים

ליפודיסטרופיה

(HIV associated

lipodystrophy).

שינויים אלו כוללים

אגירת שומן מרכזית,

שבאה לידי ביטוי

בהגדלה של היקף

הבטן, הצטברות

שומן בעורף ובחלק

התחתון של הגב

והגדלת השדיים.

מנגד ניוון שומן

פריפרי

(Peripheral lipodystrophy),

בעיקר בגפיים,

בעוזים ובפנים.

שינויים אלו

מתבטאים בהפרעה

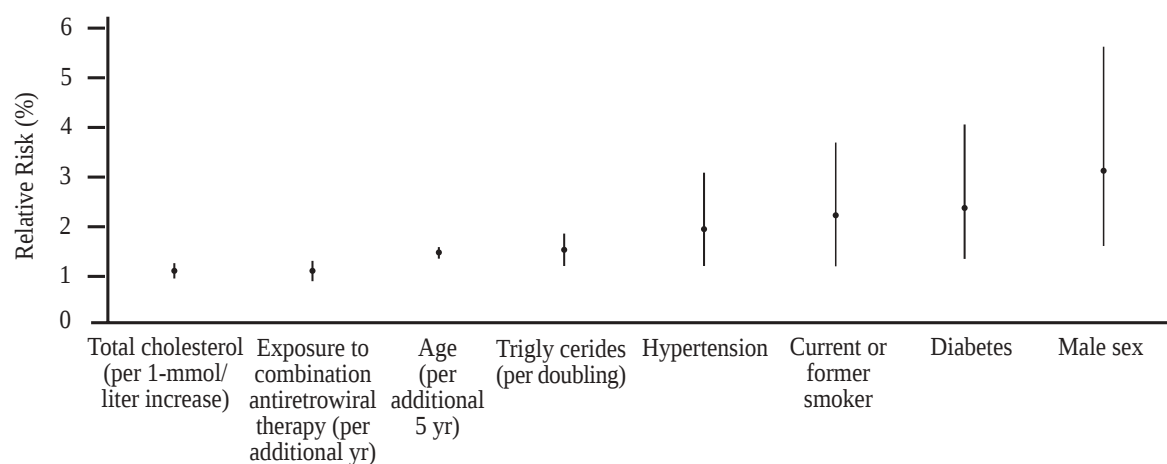
קוסמטית קשה

וגורמים לנשאים

רבים להפסיק לקחת

תרופות

גרף 1: הקשר בין גורמי הסיכון השונים לטרשת עורקים ומחלת לב וכלי דם בנשאי HIV



References:

1. Gazzaruso C, et-al: Diabetes Care 2002; 25: 1253-1254
2. d'Arminio A, et-al: AIDS 2004; 18: 1811-1817
3. Grinspoon S, et-al: NEJM 2005; 352: 48-62.
4. Mallal, et-al: AIDS 2000; 14: 1309-1316.
5. Reiss P: 12th conference on Retroviruses and Opportunistic infections, Boston USA, Feb 24th, 2005
6. Hadigan C, et-al: CID 2001; 32: 130-139.
7. Tong Q, et-al: J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 1559-1564
8. Schwarz JM, et-al: AIDS 2004; 18: 1852-1854.
9. Friis-Moller N, et-al: AIDS 2003; 17: 1179-1193.
10. Sawleshwarkar S, et-al: WePeB5913; 15th International AIDS Conference 2004, July, Bangkok, Thailand
11. Iloeje U, et-al: BMS study 045 WePeB5957; 15th International AIDS Conference 2004, July, Bangkok, Thailand
12. Chuck SK, et-al: Expert Opin Drug Saf 2002; 1: 5-17.
13. Penzak SR, et-al: Pharmacotherapy 2000; 20: 1066-1071.

תחלואת לב וכלי דם

כבר כשהתחילה מגפת האיידס שמו לב להופעת מחלות לב וכלי דם בגיל צעיר יחסית בנשאים וזאת בהשוואה לאנשים שאינם נושאים את נגיף ה-HIV. לאחר שנכנס קוקטייל התרופות לשימוש סדיר נצפתה עלייה גדולה עוד יותר בשכיחות מחלות לב וכלי דם (9). במחקר פרוספקטיבי שנכללו בו למעלה מ-20,000 נשאים נמצא כי ההיארעות של אוטם חד בשריר הלב הייתה 3.5 ל-1000 שנות אדם (0.5% מכלל הנשאים שנכללו במחקר). ב-29% מהמקרים הללו הביא האוטם למות החולה. בנוסף נצפו 77 מקרים נוספים של מחלות כלי דם כמו אוטם מוחי וניתוח מעקפים. ככל שמשך החשיפה לטיפול בקוקטייל התרופות היה ארוך יותר הסיכון למחלת לב וכלי דם היה גבוה יותר. הסיבות לעלייה בשכיחות מחלות לב וכלי דם בנשאי HIV, במיוחד באלו המטופלים בקוקטייל אינן ברורות לחלוטין, אולם נראה כי רמת שומנים גבוהה, עמידות לאינסולין וסוכרת, דלקת כרונית, הפרעה בפברילנוליזה, וגורמים נוספים תורמים לכך. בגרף 1 ניתן לראות את הקשר בין גורמי הסיכון השונים לטרשת עורקים ומחלת לב וכלי דם בנשאי HIV ושיעור אירועי לב.

הערכת סיכון, מניעת מחלות לב וטיפול

עקב הסיכון המוגבר לתסמונת מטבולית ולמחלות לב וכלי דם בקרב נשאי HIV יש להתייחס לכל נשא HIV חדש המתגלה כאדם הנמצא בקבוצת סיכון ללקות בטרשת עורקים על תוצאותיה. בנוסף להערכת רמת נגיף ה-HIV, בדיקה כמותית ואיכותית של מערכת החיסון (בדיקת מספר תאי CD4) יש לקחת אנמנזה משפחתית והיסטוריה אישית הקשורים בהפרעות מטבוליות וגורמי סיכון נוספים לטרשת עורקים (עישון, עודף משקל, אורחות חיים, יתר לחץ דם וכדומה). בבדיקה פיסיקלית יש לבדוק את המשקל והגובה ורצוי למדוד גם את היקף האגן והמותניים. בבדיקות מעבדה יש לבדוק את רמת הסוכר והשומנים בדם בצום. יש להמליץ לנשאים על אורחות חיים בריאים יותר (הפסקת עישון, הפחתה במשקל, תזונה נכונה, התעמלות וכדומה). שימוש בשילוב תרופות שאינן גורם לתסמונת מטבולית או שגורם לתסמונת במידה פחותה כמו לאמיבודין/אבאקאוויר או טנופוביר/לאמיבודין בשילוב אפברנו או אטאזאנאביר עדיף על שימוש בתרופות כמו סטאבדין או מעכבי פרוטאז שאינם אטאזאנאביר בכל הנשאים ובמיוחד בנשאים שיש להם כבר גורמי סיכון אחרים לטרשת עורקים ומחלת לב וכלי דם. מעקב צמוד אחר רמת גלוקוז ושומני הדם אחת לשלושה חודשים חיוני בכל נשא המטופל תרופתית.

לסיכום

תסמונת מטבולית שכיחה מאוד בנשאי HIV, ובמיוחד באלו המטופלים בשילוב תרופות נגד HIV (ה"קוקטייל"). ניטור הנשאים לרמת גלוקוז ושומנים בדם וכן ניטור שינויים בצורת הגוף וגורמי סיכון אחרים לטרשת עורקים עשויה להביא לשינויים מוקדמים בסגנון החיים ובטיפול התרופתי שעשויים למנוע טרשת עורקים מוקדמת ומחלת לב וכלי דם.



הקשר בין זקנה והסינדרום המטבולי במודלים של בעלי חיים

ד"ר גיל עצמון¹, ד"ר ניר ברזילי¹, ד"ר סיגל פישמן²
¹Institute for Aging Research, Diabetes Research and Training Center, Department of Medicine and Molecular Genetics, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York
²המכון למחלות דרכי העיכול והכבד, המרכז הרפואי ת"א ע"ש סוראסקי

קיימת מערכת יחסים סבוכה בין הזדקנות, השמנה ועליה בשומן הויסצרלי עם הסינדרום המטבולי, התנגודת לאינסולין והמחלות הקשורות בהם. למודלים של בעלי חיים יש חשיבות גדולה בנסיונות הפענוח של קשרים אלה.

דלת קלוריות (13). בעקבות עבודתו, צמצום קלורי במודלים נוספים חשפו אספקטים מטבוליים שונים בתהליך ההזדקנות. כמו בבני אדם, מכרסמים מעלים את מסת השומן הכללית, השומן הויסצרלי והתנגודת לאינסולין עם ההזדקנות. מבחינה פיזיולוגית אינסולין מווסת פרוק גליקוגן (glycogenolysis) ויצירת גלוקוז (gluconeogenesis) בכבד. בנוסף אינסולין אחראי על ייצור גליקוגן בשריר וייצור טריגליצרידים ברקמת השומן (רקמות פריפריות). לכן התנגודת לאינסולין יכולה להתבטא בכבד, ברקמות פריפריות או בשני המקומות.

מסת שומן ותנגודת כבדית לאינסולין

כדי לבחון את היחס בין מסת שומן ופעולת האינסולין הכבדי וההזדקנות, נבדקו 3 קבוצות של חולדות מסוג Sprague-Dawley (14). 1: חולדות מבוגרות תחת תזונה עתירת קלוריות (AL), 2: חולדות מבוגרות תחת תזונה דלת קלוריות (CR), 3: חולדות צעירות AL. לחולדות הוזלף אינסולין בקצב משתנה, תחת מצבי עירנות שונים, תוך כדי שמירה על רמת גלוקוז קבועה בדם (Hepatic- Pancreatic clamp). נמצא שהחולדות המבוגרות בדיאטה CR הורידו בשליש את מסת השומן הכללית ואת כמות השומן הויסצרלי שלהן ביחס לחולדות המבוגרות בדיאטה AL, ובנוסף חל שינוי בפיזור השומן שלהן: פחות שומן ויסצרלי יחסית לכמות השומן הכללית, לעומת הקבוצות האחרות. במודל זה ניתן להעריך את השפעת השומן הויסצרלי על הרגישות לאינסולין: כמות האינסולין הדרושה לשמור על גלוקוז ברמה קבועה בדם היתה גבוהה ביותר בחולדות המבוגרות AL, אחריהן היו החולדות הצעירות AL. החולדות המבוגרות CR, הזדקקו לכמות המעטה ביותר של אינסולין. באופן מעניין, כאשר האכילו את החולדות המבוגרות CR מזון עתיר קלוריות, שינו החולדות תכונותיהן: הן העלו בכמות השומן הויסצרלי ובמקביל ירדה הרגישות

ודף משקל היא מחלת המאה הנוכחית, כאשר בארה"ב סובלים ממנה כ- 55% מהאוכלוסייה (1) ובישראל האחוזים דומים (מב"ת). ההשמנה, בעיקר השמנה מרכזית, המאופיינת בהצטברות שומן ויסצרלי, היא גורם סיכון עיקרי לתחלואה ותמותה ממחלות טרשתיות (2), סרטן (3,4) וסוכרת (5). הוכח שירידה במשקל גורמת לירידה משמעותית בתמותה מסיבות אלה (6,7). תהליך ההזדקנות מלווה בעליה במסת השומן ובעליה בתנגודת לאינסולין, באדם המבוגר הטיפוסי אפילו במשקל גוף תקין, יחד עם עליה בהיקף המותניים, עובדה המצביעה על השמנה המרכזית או בטנית. באנשים עם תנגודת לאינסולין הקשורה לגיל, נמצאה רמת אינסולין מופרעת בצום ולאחר אכילה. תופעה זו קשורה בעליה בתחלואה בסוכרת או באי סבילות לגלוקוז (8-11). הקשר בין השמנה לבין התנגודת לאינסולין ידוע זמן רב, אך הולכות ומצטברות עדויות בדבר החשיבות של צורת ההשמנה. ההשמנה המרכזית עם הצטברות שומן ויסצרלי המאפיינת את הגיל המבוגר היא הקשורה לסינדרום המטבולי וסיבוכיו (12) וזאת לעומת ההשמנה התת עורית המאפיינת את הגיל הצעיר. ניכר כי קיימת מערכת יחסים סבוכה בין הזדקנות, השמנה ועליה בשומן הויסצרלי עם הסינדרום המטבולי, התנגודת לאינסולין והמחלות הקשורות בהם. למודלים של בעלי חיים יש חשיבות גדולה בנסיונות הפענוח של קשרים אלה, ובמאמר זה נציג את חלקם.

צמצום קלורי ופעילות האינסולין במודל של חולדות

תזונה דלת קלורית הינה תזונה המוגבלת מבחינת קלוריות, אך מאוזנת במרכיבי התזונתיים. McCay היה הראשון שהדגים לפני 60 שנה שניתן להאריך חיים של חולדות ב- 35% ע"י תזונה





גליקוגן בפריפריה של חולדות מבוגרות CR ושל חולדות AL, תחת הזלפה מתמדת של אינסולין והזלפה של גלוקוז ברמה משתנה (hyperinsulinemic clamp) (15). צריכת הגלוקוז ויצרת הגליקוגן, המבטאות כאמור רגישות פריפרית לאינסולין, היו גבוהות באופן ניכר בחולדות CR לעומת הקבוצה השניה. ממחקר זה אנו מסיקים שצמצום קלורי שומר על רגישות פריפרית לאינסולין ברמה של חולדה צעירה, וזאת ע"י כך שמנענו את התפתחות מסת השומן הקשורה לגיל.

לאינסולין. מודל זה תומך בעובדה שלשומן ויסצרלי יש תפקיד חשוב בקביעת התנגדות לאינסולין הכבדית, ובכך שצמצום קלורי מוריד תנגודת זו לרמה של חולדה צעירה.

מסת שומן, גיל ורגישות פריפרית לאינסולין

במודל שבא לבחון את ההשפעה של מסת השומן ושל ההזדקנות על הרגישות הפריפרית לאינסולין, נבדקה צריכת הגלוקוז ויצירת





השפעת הסרת שומן ויסצרלי על התנגדות לאינסולין

כדי לבחון את ההשפעה של הסרת שומן ויסצרלי על תנגודת לאינסולין השתמשו בחולדות מסוג Zucker שהן בעלות נטיה לסוכרת הקשורה להשמנה (16). נבדקו חולדות צעירות לפני שהספיקו לפתח תנגודת לאינסולין. לקבוצה אחת הוסר שומן ויסצרלי מסביב לכליה ומסביב האשך (VF-) לקבוצה שניה בוצע ניתוח דמי (VF+). בשתי הקבוצות רמת גלוקוז בדם ורמת חומצות שומן בדם היו זהות, אך בקבוצת VF- היתה ירידה של 50% ברמת האינסולין לעומת קבוצת VF+. כשקובעה רמת האינסולין בדם ע"י הזלפת סומטוסטטין ואינסולין (pancreatic clamp), רק VF- הזדקקו להזלפת גלוקוז כדי לשמור על רמה קבועה. VF+ באותו זמן פתחו היפרגליקמיה וכן עליה בחומצות שומן בדם - דבר המרמז על תנגודת לאפקט האנטי-ליפוליטי של אינסולין. במעקב לטווח ארוך אחר החולדות, חולדות מסוג VF- פיתחו סוכרת מאוחר יותר לעומת VF+, ורק לאחר התפתחות שומן ויסצרלי בכמות משמעותית.

מודל זה מדגים את חשיבות השומן הויסצרלי בתופעת התנגודת לאינסולין. יש לזכור שתזונה דלת קלוריות מורידה שומן באופן פרופורציונלי מכל אזורי השומן, בניגוד לטכניקה הכירורגית שבוצעה כאן.

השפעת הסרת השומן הויסצרלי על פעילות האינסולין התלויה בגיל

כדי לבחון האם השומן הויסצרלי הינו בעל תפקיד בתנגודת לאינסולין (כבדית ופריפריית) הקשורה לגיל, נבדקו חולדות הידועות באורך חיים ארוך במיוחד (16). הן חולקו ל-4 קבוצות. 1: VF- (חולדות שהוסר בהן השומן הויסצרלי בניתוח), 2: CR (חולדות תחת תזונה דלת קלוריות וניתוח דמי), 3: SC- (חולדות שהוסר מהן שומן תת עורי), 4: חולדות צעירות.

ארבעת הקבוצות נבדקו תחת הזלפת אינסולין וסומטוסטטין (hyperinsulinemic clamp). בשלוש מתוך 4 הקבוצות: VF-, CR ובצעירות, מדדי הרגישות לאינסולין (כבדי ופריפרי) היו דומים לעומת החולדות שעברו הסרה של שומן תת עורי, בהן הרגישות היתה ירודה.

הנתונים לעיל תומכים ביחס גורם-תגובה בין שומן ויסצרלי ופעילות אינסולין בחולדות צעירות, מבוגרות וסוכרתיות (15-17). השאלה המתבקשת מהתצפיות המתוארות היא באיזו צורה משפיע השומן הויסצרלי על התנגודת לאינסולין. אנו מציעים שפפטידים שמקורם ברקמת שומן גורמים לתנגודת לאינסולין והסרת שומן ויסצרלי מנטרלת את פעילותם (18).

פפטידים שמקורם בשומן ותנגודת לאינסולין

עדויות אחרונות מצביעות על כך שתאי שומן מסוגלים לייצר ולהפריש פקטורים המופרשים לדם ופועלים באברים מרוחקים. חלקם אחראים לעמידות לאינסולין למשל TNF- α (19) ו-Resistin (20), ולכן הסרת רקמת שומן תוריד את תרומתם לתנגודת לאינסולין. חלבונים אחרים כמו Adiponectin ו-Leptin מעלים רגישות לאינסולין וזאת ע"י הגברת יכולת אינסולין לדכא ייצור גלוקוז ע"י הכבד (21).

לפטין ושינויים בפיזור השומן בגוף

לפטין מקורו בתאי שומן. הוא פועל דרך דיכוי פעילות Neuropeptide Y בהיפותלמוס (18) וכן משפיע על הפריפריה בעיקר באמצעות melanocortin pathway (22). לפטין מוריד צריכה קלורית, ומגביר את ההוצאה האנרגטית בבני אדם ובמכרסמים, הוא מצוי בעיקר בשומן ויסצרלי לעומת שומן תת עורי (23).

לאנשים שמנים יש עליה ניכרת ברמת הלפטין (24), לעומת זאת מתן לפטין לעכברים משוללי לפטין (ob/ob) גורם לירידה בכמות המזון הנצרכת, במשקל הגוף ובמסת השומן (24). במודל של חולדות צעירות מול מבוגרות, שכל קבוצת גיל נחלקת ל- CR או AL נבדקה השפעת הלפטין דרך הזלפתו ישירות למערכת העצבים המרכזית. הפרמטרים העיקריים שנמדדו היו: משקל גוף, כמות שומן ויסצרלי וייצור אנדוגני של גלוקוז, המבטא בעצם פעילות אינסולין. במודל זה נמצא שגיל מבוגר מעלה את העמידות ללפטין (החולדות הצעירות ירדו יותר במשקל ואיבדו שומן ויסצרלי לעומת המבוגרות, ללא תלות בהרכב התזונה הראשוני). בנוסף, היכולת של לפטין להעצים את פעילות האינסולין (הורדת הייצור האנדוגני של גלוקוז) נמוכה בחולדות המבוגרות (25).

העמידות ללפטין עולה עם הגיל וכן יורדת היכולת של לפטין להשרות דיכוי ייצור גלוקוז אנדוגני ע"י אינסולין. קיימים מסלולים ביולוגיים נוספים האחראים לפיזור השומן בגוף, שלא מובאים בסקירה זו.

הבדל ביולוגי בין השומן הויסצרלי לשומן התת עורי

מכל האמור לעיל מסתמן קשר בין פפטידים שמקורם בשומן לפעילות אינסולין במספר מערכות ביולוגיות, וניתן לשער כי שומן ויסצרלי שונה מבחינת תפקודו הביולוגי משומן תת עורי. עצמון וחבריו (26) הוכיחו בשיטת real time PCR אחוז ניכר של הבדל גנטי בין שני סוגי השומן. רבים מגנים אלה מעורבים בויסות הגלוקוז ובפעילות האינסולין (PPAR- γ , GLUT-1, IGF-1) וחלקם מעורבים במטבוליזם של שומנים (HMG CoA synthase). מחקרים אחרים הראו שגנים לחלבונים כמו TNF- α (19) Resistin (20) Adiponectin (21) מתבטאים בכמות גדולה יותר בשומן ויסצרלי מאשר בשומן תת עורי. שונות גנטית כנראה תורמת לתכונות הגנטיות השונות של שני סוגי השומן.

לסיכום

ממחקרים על ביולוגיה של ההזדקנות עולה, כי תזונה דלת קלוריות מאריכה חיים במגוון מודלים של בעלי חיים ומעכבת מחלות הקשורות בהזדקנות. התועלת בתזונה זו נגזרת בעיקר מהיכולת להוריד מאגרי שומן, בעיקר שומן ויסצרלי ואת התוצרים שלו. תהליכים אלה מווסתים בעיקר ע"י לפטין ופפטידים אחרים דרך רצפטורים במערכת עצבים מרכזית. השפעה מיטיבה נוספת לתזונה דלת קלוריות יכולה להיות דרך מנגנונים נוספים כמו הורדת רמת IGF-1 והורדת נזק אוקסידיטיבי למולקולות גדולות. מחקרים נוספים הבודקים השפעת מניפולציות שונות על רקמות שומן על אורך החיים כבר בדרך.

תאי שומן מסוגלים

לייצר ולהפריש

פקטורים

המופרשים לדם

ופועלים באברים

מרוחקים. חלקם

אחראים לעמידות

לאינסולין למשל

Resistin-I TNF- α ,

ולכן הסרת רקמת

שומן תוריד את

תרומתם לתנגודת

לאינסולין. חלבונים

אחרים כמו

Adiponectin

ו-Leptin מעלים

רגישות לאינסולין



References:

1. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL. Increasing prevalence of overweight among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991 (NHANES III). *J Am Med Assoc* 1994;272:205-11.
2. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (Banting lecture). *Diabetes* 1988;37:1595-607.
3. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. *N Engl J Med* 1999;341:1097-105.
4. Folsom AR, Kushi LH, Anderson KE, Mink PJ, Olson JE, Hong CP, Sellers TA, Lazovich D, Prineas RJ. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med* 2000;160:2117-28.
5. Kissebah AH. Intra-abdominal fat: It is a major factor in developing diabetes and coronary artery disease? *Diabetes Res Clin Pract(suppl)*.1996:25-30.
6. Williamson DF, Pamuk E, Thun M, Flanders D, Byers T, Heath C. Prospective study of intentional weight loss and mortality in never-smoking overweight US white women aged 40-64 years. *Am J Epidemiol* 1995;141:1128-41.
7. Williamson DF, Thompson JT, Thun M, Flanders D, Pamuk E, Byers E. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:1499-504.
8. Reaven, G.M and Reaven, E.P. Age, Glucose intolerance, and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:286-90.
9. Chang AM, Halter JB. Aging and Insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284:E7-12.
10. Weingard D.L, Sinsheimer P, Barret-Connor E.L and McPhillip J.B. Community –based study of prevalence of NIDDM in older adults. *Diabetes care* 1990; 13(suppl.2):3-8.
11. Barzilai N, and Gabriely I. Effect of age on the emergence of insulin resistance; In: Hansen B and Shafrir E (eds), *Insulin resistance and Insulin resistance syndrome* (1st), Taylor & Francis, New York, USA 2002, pp 337-48.
12. Enzi G, Gasparo M, Biondetti PR, Fiore D, Semisa M and Zurlo F. Subcutaneous and visceral fat distribution according to sex, age and overweight, evaluated by computed tomography. *Am J Clin Nutr* 1986; 44:739-46.
13. McCay CM, Maynard LA, Sperling G, Barnes LL. Retarded growth, life span, ultimate body size and age changes in the albino rat after feeding diets restricted in calories. *Am J Nutr* 33:241-3.
14. Barzilai N, Banerjee S, Hawkins M, Chen W, Rossetti L. Caloric restriction reverses hepatic insulin resistance in aging rats by decreasing visceral fat, *J Clin Invest* 1998;101:1353-61.
15. Gupta C, She L, Ma XH, Yang XM, Hu M, Cases JA, Vuguin P, Rossetti L, Barzilai N. Aging does not contribute to the decline in insulin action on storage of muscle glycogen in rats. *Am J Physiol Regular Integr Comp Physiol* 2000; 278: R111-R117.
16. Gabriely I, Ma XH, Yang XM, Atzmon G, Rajala MW, Berg AH, Scherer P, Rossetti L, Barzilai N. Removal of Visceral Fat Prevents Insulin Resistance and Glucose Intolerance of Aging: An Adipokine-Mediated Process? *Diabetes* 2002; 51:2951-8.
17. Barzilai N, She L, Liu BQ, Vuguin P, Cohen P, Wang J, Rossetti L. Surgical removal of visceral fat reverses hepatic insulin resistance. *Diabetes* 1999;48:94-8.
18. Gabriely I, Barzilai N. The role of fat derived peptides in age-related metabolic alterations. *Mech Ageing Dev* 2001;122:1565-76.
19. Hofmann C, Lorenz K, Braithwaite SS, Colca JR, Palazuk BJ, Hotamisliqil GS. Altered gene expression for tumor necrosis factor-alpha and its receptors during drug and dietary modulation of insulin resistance. *Endocrinology* 1994;134:264-70.
20. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409:307-12.
21. Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest* 2001; 108:1875-81.
22. O'Rahilly S, Yeo GS, Farooqi IS, Challis BC, Jackson RS. The role of melanocortin signaling in the control of body weight: evidence from human and murine genetic models. *QJM* 2000;93:7-14.
23. Barzilai N, Gupta C: Interaction between aging and syndrome X: new insights on the pathophysiology of fat distribution. *Ann N Y Acad Sci* 1999;892:58-72.
24. Barzilai N, Wang J, Massilon D, Vuguin P, Hawkins M, Rossetti L. Leptin selectively decreases visceral adiposity and enhances insulin action. *J Clin Invest* 1997;100:3105-10.
25. Gariely I, Ma. X. H, Yang X. M, Rossetti L, Barzilai N. Leptin Resistance During Aging Is independent of Fat mass. *Diabetes* 2002; 51(4):1016-21.
26. Atzmon G, Yang XM, Muzumdar R, Ma XH, Gabriely I, Barzilai N. Differential Gene Expression between Visceral and Subcutaneous Fat Depot. *Horm Metab Res* 2002;34:622-8.



תיאור מקרה

תיאור המקרה הופנה למערכת
ע"י בורבוב אסנת, דיאטנית קלינית

מיכל בת 56 הגיעה אלי לקליניקה מותשת מהתמודדות עם השינויים המתחוללים בתחושותיה ובמשקל גופה לאחרונה. אלי, הדיאטנית, הגיעה כמוצא אחרון כמעט. על מנת להמחיש את השתלשלות האירועים היטב, אביא את תיאור המקרה בגוף ראשון.
"כשהשתחררתי מהשירות הסדיר היו עלי כמה קילוגרמים מיותרים. הליכה פעמיים שלוש בשבוע וליווי של קצת יותר משמעת באוכל עזרו לי להיפטר מהם בלי הרבה קושי. מאז ועד היום כבר שלוש שנים ושש חודשים תמצאי אותי בצעדה, בריקודי עם או בהתעמלות לפחות שלוש פעמים בשבוע. זה השומר שלי והוא מעולם לא אכזב."

"אני הסמן הבריא בבית. אמיר זולל ואני צועדת, ובבדיקות הרפואיות אני קוצרת את הפירות. לו היו תקופות של לחץ דם גבוה, והיום הוא מחויב גם בכדורים להורדת השומנים בדם. התפקיד שלי היה לקנות לו אותם, מעולם לא חשבתי שיבוא יום שאצטרך לטעום אותם. לפני חצי שנה בערך פסק לי המחזור לגמרי והתחלתי בטיפול הורמונלי חלופי. מזל שיש טיפולים כאלו כי גלי החום ודפיקות הלב היו מעבר ליכולתי, חשבתי שהכל חוזר לשגרה הטובה, והנה אני חוזרת לעצמי תוך זמן קצר. אבל אז, בפעם הראשונה בחיי, הגיעו תוצאות בדיקות דם לא טובות. פתאום אני יוצאת מהמסגרת והכוכביות של רמה גבוהה של טריגליצרידים וסוכר מתייחסות אלי, לדמי שלי."

"אם זה לא מספיק אז גם המכנסים לא נסגרים עלי יותר. גם כשהיה עלי עודף של כמה קילוגרמים הם אף פעם לא הצטברו אצלי באיזור הבטן. תמיד הבטן היתה האיבר הזה שבכל משקל הייתי יכולה לחשוף ולהרגיש עדן סקסית, וכיום בכל בוקר אני שואלת את עצמי מי זו האישה שמסתכלת עלי במראה? מעוצבת, מותשת ומתוסכלת כי אין המשך ברידה אני באה אלייך עם השאלה: מה קורה לגוף שלי?"

שאלות לפסיכולוג:

1. כיצד עוזרים למיכל לקבל את ה"גוף החדש" והקצת מלא יותר שהוא נורמלי לגילה במקום להילחם בו?
2. איך אפשר לעזור למיכל להתמודד עם המעבר התפיסתי שלה מאדם בריא לאדם עם בעיות בריאותיות?

אותה עשרות מונים על אסטרטגיות אליפו ומרעיו שכללו: הפעלת "שרירי ידע", הטפות מוסר, הפחדות, יצירה של תחושות אשמה וכיוצא באלו.
יכתב בהשראת הרצאתו של די"ר אילן קוך, כנס אחיות מדריכות 2005.

מהלכה למעשה

- א. בני ברית בינך ובין מיכל שעיקרה היכולת שלך לשקף למיכל את ההיגיון הפנימי שבתחושותיה הקשות, את העובדה שכל בן תמותה היה מרגיש במצב דומה תחושות דומות.
 - ב. העצמי כל שיפור ושינוי חדש המופיע במשקלה ובבדיקותיה של מיכל, רימוזי וצרי תקווה ששינויים כאלו אכן יופיעו.
 - ג. קבלי את הספקנות של מיכל כתופעה טבעית ובלתי נפרדת מהתהליך ולא כפגיעה אישית כך בסמכותך או במקצועיותך
 - ד. זכרי שחוסר הענות לטיפול נשען על העובדה שקיים רצף מוטיבציוני לשינוי הנע מהעדר מוחלט במוטיבציה ועד קנאות לשינוי ושימורו - מיכל נמצאת היכן שהוא באמצע.
 - ה. נסי למפות את "אבני הנגף" המצופים לטיפול המיועד.
 - ו. גייסי את המטופלת להלחם באימת היאוש ולא במיכל המיואשת.
 - ז. זכרי כי התנגדות במידה והיא מטופלת נכון מכלה את עצמה זאת בתנאי שהמטפל מתייחס להתנגדות כסימן לטעויות במאפייני התקשורת שלו עם המטופל.
 - ח. ספקי למיכל חלופות רבות ככל האפשר לטיפול. היא תגיב הרבה יותר טוב לכאלו שהיא בחרה בעצמה.
 - ט. הרשי לה להטיל ספק כך, בשיטה, בכלים והתייחסי בכבוד לספקות אלו.
 - י. יש להתייחס לתופעת הכמיהות ודחפי האכילה באורח המקבל אותם כחלק בלתי נפרד מהליך השינוי ולא כביטוי או סימן לחולשה.
 - יא. ציירי עם מיכל את "מפת אזורי הסיכון" (אנשים, מקומות, אירועים) ובנו יחד כלים אותם היא תציע להתמודדות.
- ואם מאום לא יעלה יפה ... תרשי לה לקלל!

ניתן להשיג חוברת המרחיבה את יריעת הטכניקות
Moshiko2@netvision.net.il

תשובת הפסיכולוג: משה משעלי, פסיכולוג ייעוצי

אני מבקש לתקוף את המקרה המוצע מזווית הסתכלות מעט שונה מהמקובל, ולהסתייע דווקא באיוב כמייצג את מיכל. סדרה של עונשים נחתים על הגיבור התנ"כי, וכל רעה גדולה מקודמתה.

מיכל, כמו איוב, הנה "אישה דתייה". היא מקיימת באורח אדוק את "פולחן" השמירה על גופה ובריאותה דרך תפילות בכניסות חדרי הכושר, דיאטנות מגוונות וכיוצא באלו. אף אחד לא יכול להאשים אותה שהיא לא עשתה כל מה שצריך כדי לשמר את עלומיה, אך למרות (ואף על פי) היא כמו איוב "צדיקה ורע לה".

בספר איוב מתוארים שלושה "פסיכולוגים" (אליפז התימני נבִלְדָד השֹׁנִי וְצוֹפֵר הַנְּעֻמִּי) שאחר כך מבוקרים קשות על ההליך הטיפולי אותו הם מציעים לאיוב. עיקר ביקורתו של האל בסוף הספר הנה על העובדה שהם:

- א. לא נתנו דעתם מספיק **לכאבו** של המטופל - קרי חסרו **אמפטיה**.
- ב. לא התייחסו התייחסות אמיתית **לערכים** מהם איוב גוזר את סרבנותו להשתנות.
- ג. ראו עצמם **אחרים על הפתרון**, וכל הזמן הכבירו עצות גם כאשר נדרשה רק נחמה **והשתתפות**.
- ד. ולבסוף ייצגו שבלונית את **תפיסת הריבון** וזנחו את הדואב ממול. מיכל עוברת תהליך לא פשוט של "התאבלות" שהשלבים המרכזיים אותו הם הכחשה, כעס, מיקוח, דיכאון, ולבסוף השלמה. בתוך תיאור המקרה המוצע ניתן למצוא קצת מאלו...

הצעתי למטפלים במקרה של מיכל הנה לא לעשות את מעשה אליפז התימני וחבריו ולזכור:

- א. שלכל מטופל יש את הקצב שלו ביחס להליך ההשלמה עם בגידת הגוף והזדקנות.
- ב. התפקיד המרכזי שלנו אינו במתן פתרונות שיביאו למזור מידי.
- ג. מהמטפל במיכל נדרש להבנות באורח יצירתי מחד את מאמציה הראויים להערכה של מיכל ואת "גזרת החלקיות" כלומר את מגבלות ההישג המצופים למרות המאמצים אלו.

ממקום מזדהה ניתן לגייס יכולות כמו: הקשבה, הכלה, חיזוק על מאמצים, הבנייה מחדש של המאמץ מ"מאמץ סיופיי" ל"התמודדות נחושה".
אני בטוח שמיכל תדע להעריך הרבה יותר "הצטרפות" שכזו ותבכר

1. Omer h. Am J Psychother. 1993;47:283-95.
2. Omer h. Am J Psychother. 1990;44:218-31.
3. Kubler-Ross E. Nursing. 1991;21:78-80.

קוראי המגזין מוזמנים להמשיך לשלוח תיאורי מקרה הדורשים חוות דעת פסיכולוגיות. פקס: 08-9444266 e-mail: hadasa@tnuva.co.il



פורומים מקצועיים במכון תנובה למחקר

פורום מקצועי התקיים במכון תנובה למחקר בנושא קשישים, בו עסק גיליון מס' 14 של המגזין.

התקיימו 4 הרצאות:

- דילמות בטיפול תזונתי בקשישים - יוספה כחל, שירותי המזון והתזונה, משרד הבריאות
- חידושים בהתערבות תזונתית לקשישים בבתי אבות - עדי גודל, דיאטנית קלינית
- פעילות גופנית לקשישים: הצעה למערך חדש - בני קלנר MPH, מומחה לפעילות גופנית בבריאות הציבור
- תרופות, תיאבון ותאווה המזון: הנאה השמורה לכולם - ד"ר אבנר שחר, גריאטר מחוז, מחוז הנגב, משרד הבריאות

דילמות בטיפול תזונתי בקשישים

יוספה כחל, שירותי המזון והתזונה, משרד הבריאות

טיפול תזונתי מהווה חלק חשוב בטיפול במחלות והפרעות בריאותיות רבות. איתור קשישים בסיכון תזונתי והתערבות תזונתית כאחד מהווים את אחד האמצעים החשובים לצמצום תחלואה כרונית כמו גם תמותה בקרב הקשישים. אולם, הקשישים מהווים אוכלוסייה הטרוגנית מבחינת גיל כרונולוגי, גיל פיזיולוגי, מצב בריאותי, תפקודי וקוגניטיבי. לכן, ההמלצות לטיפול תזונתי אינן יכולות להיות כוללניות, והטיפול צריך להתחשב בכל הגורמים הללו. ההמלצות התזונתיות לטיפול בקשיש שמן בגיל 80 לדוגמה, לא תהינה זהות לאלה הנתנות לקשיש שמן בגיל 65. צריך גם לקחת בחשבון את היענותו של הקשיש וכישר יכולתו להתמיד באורח החיים המומלץ. במקרים שנמליץ על דיאטה להורדת משקל, צריך לדאוג לא לפגוע במסת השריר, וזאת באמצעות המלצה לשילוב פעילות גופנית וצריכה מספקת של רכיבי תזונה שונים (כגון ויטמינים ויסודות קורט). צריכה בלתי מספקת של מזון, כתוצאה מדיאטות המגבילות צריכת אנרגיה בזקנה, לא זו בלבד שמדורדרת מחלות כרוניות קיימות כגון מחלות לב וכלי דם ואוסטאופורוזיס, אלא גם עלולה להוסיף בעיות בריאות חדות, כגון זיהומים ואיבוד נוזלים. הוצגו נימוקים בעד ונגד דיאטות המגבילות צריכת אנרגיה, כולסטרול, פחמימות פשוטות או רכיבי תזונה אחרים לשיפור מצבו התזונתי ו/או הבריאותי של הקשיש.

חידושים בהתערבות תזונתית לקשישים בבתי אבות

עדי גודל, דיאטנית קלינית

תת תזונה הינה תופעה שכיחה במוסדות גריאטריים. הסיבות לתת תזונה מגוונות, וכוללות גורמים סביבתיים, בריאותיים ונפשיים. לתת תזונה השלכות על תפקודו ובריאותו של הקשיש, כגון ירידה בתנגודת החיסונית, בעמידות לזיהומים, סיכון לנפילות ושברים ועוד. "פרויקט מילס" על שם פרופסור מילס הינו פרויקט ייחודי שמטרתו לשפר את איכות חייו של הדייר בבית האבות ושביעות רצונו, באמצעות תזונה ופעילות גופנית.

ברוב המוסדות הגריאטריים קיימים נהלים וסטנדרטים לטיפול תזונתי בקשיש כפי שנדרש על ידי משרד הבריאות, אולם עולה כי בהיבט התזונתי יש מקום להעמקת שביעות רצונו של הדייר. ההתערבות התזונתית נחלקת לשתי רמות - רמת הפרט ורמת התשתית.

רמת התשתית מתמקדת באווירה בחדר האוכל (כגון כלים, אסתטיקה, אופן ההגשה), במזון המוגש (כגון גיוון, טמפרטורה, מרקם, צבעים...), בניהול המטבח ובהדרכת הצוות.

ברמת הפרט הורחבו הנהלים המתייחסים לאיתור בעיות תזונתיות, טיפול ומעקב על כל דייר. כמו כן, הושם דגש על דיירים המוגדרים כתשושים, עבורם עד היום לא קיים תקן בנושא תזונה. המגמה הינה למנוע התדרדרות ותת תזונה באוכלוסייה הנתפסת ברמת סיכון נמוכה יותר.

על מנת להביא לשינוי האופטימלי ולהטמיע אותו בנהלים השוטפים בבית האבות, פותחו כלים להעמקת התקשורת בין צוות העובדים בכל הדרגים. הדיאטנית, מנהלת המטבח, אחות, מטפלת, אם הבית והנהלה - מהווים מיקשה אחת, שמטרתה קידום השינויים והעלאת שביעות רצונו של הדייר.

פעילות גופנית לקשישים - הצעה למערך חדש

בני קלנר MPH,

מומחה לפעילות גופנית בבריאות הציבור

תוכנית מילס לפעילות גופנית ותזונה בבית אבות "בית באיר" בירושלים מופעלת ע"י "אשל" - האגודה לתכנון ולפיתוח שירותים למען הזקן בישראל. התוכנית מגדירה יעד מרכזי הכולל חזון חדש וגישה אסטרטגית למיקומה של הפעילות הגופנית בתוך בית האבות ומרכזי היום.

אוכלוסייה

בבית האבות מחולקים הדיירים למחלקות שונות בהתאם לרמות תפקוד: עצמאים, תשושים קל, תשושים, תשושי נפש וסיעוד. מערך הפעילות הגופנית בבית האבות כולל את מרב הדיירים, תוך פיתוח כלים ושיטות ייחודיות לכל קבוצה.

מה אנחנו מצפים לשמר ולשפר (איכות חיים)?

- א. תפקוד יום יומי - הליכה, עמידה, קימה ושיבה, לבישה, רחיצה ואכילה.
- ב. בריאות נפשית (מניעת דיכאון).
- ג. אינטראקציה חברתית ופעילות פנאי.
- ד. בריאות כללית (מערכות לב ריאה, לחץ דם, שרירים ומפרקים, מניעת נפילות וכד').

מרכיבי הפעילות הגופנית

המערכים בשעורי הפעילות הגופנית מותאמים לכל קבוצה הומוגנית בהתאם לרמתה ולמאפיינים הנובעים ממבדק הערכה. הנושאים הינם: סיבולת לב ריאה ושרירים, כח גף תחתון ועליון, גמישות גף תחתון ועליון, שיווי משקל, גריה רב חושית, הרפיה ומגע, תרגול נשמתי ופעילות משחקית.

פעילות לפי מחלקות

עצמאים ותשושים - פעילות גופנית לפי רמת תפקוד, לסיעודיים - קבוצות עמידונים וקבוצות ישיבה ולתשושי נפש - תוכנית הליכה.

עקרונות מנחים ליישום התוכנית

- א. מחויבות ההנהלה ושינוי תפיסה ארגונית.
- ב. בדיקות הערכה למיון ותכנון תוכניות עבודה למורים.
- ג. שיתוף פעולה רב מקצועי הכולל: אחות, עו"ס, פיסיותרפיסט, מרפאה בעיסוק ומורה.
- ד. הכשרת צוות ויישום נהלי עבודה מתאימים בכל מחלקה כחלק משגרה.
- ה. הדרכתיות ביישום התוכנית והגדרת שלבים בתהליכי ההטמעה.
- ו. שיתוף הדיירים, מתנדבים ומשפחות בהפעלת המערך.
- ז. העסקת מורים מקצועיים לפעילות גופנית ולריכוז התחום.
- ח. תנאי הפעלה פסיים, הצטיידות ומסלולי הליכה.



כנסים בתזונה ורפואה 2005

כתובת אינטרנט	מיקום	שם הכנס	תאריך
http://www.diabetes.org/uedocuments/diabetes-mediterranean-diet.pdf	Orvieto, region איטליה	Diabetes and Mediterranean Diet	10-14.7.05
http://www.aicr.org/conference	ווינגטון, ארה"ב	AICR/WCRF International Research Conference on Food, Nutrition and Cancer	14-15.7.05
http://www.symposiamedicus.org/calendar/bro954 iinfo@symposiamedicus.org	סטנפורד, קליפורניה ארה"ב	17 th Annual Advances in Perinatal and Pediatric Nutrition	18-20.7.05
http://www.sne.org/conference/index.html	אורלנדו, פלורידה, ארה"ב	38 th Annual Conference Society for Nutrition Education: Leading the Way in Nutrition and Health	23-27.7.05
iaedpmembers@earthlink.net	מיאמי, פלורידה, ארה"ב	On the Cutting Edge: New Treatments for Eating Disorders	4-7.8.05
http://www.medicalconferences.com/scripts/cinfo.pl/114569?http://www.espen.org	בריסל, בלגיה	the 27 th Congress of the European Society of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)	27-30.8.05
wendy.solis@nottingham.ac.uk	נוטינגהאם, אנגליה	The Intercollegiate Course on Human Nutrition 2005	5-9.9.05
http://www.cscn-scnc.ca/NConference/Abstracts.asp	מונטריאול, קנדה	4 th Annual Scientific meeting of the Canadian Society for Clinical Nutrition	8-11.9.05
http://www.wcog2005.org	מונטריאול, קנדה	World Congress of Gastroenterology	10-14.9.05
secretariat@easd2005athens.gr	אתונה, יוון	41 st Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes	10-15.9.05
http://web.diabetes.org/naaso-04/index.asp	ונקובר, קנדה	2005 NAASO Annual Scientific Meeting	15-19.10.05
http://www.healthworldsasia.com	סינגפור	Health Worlds Asia	11-13.11.05
http://www.mpi-evv.com/2005DOHaD/frameset.htm	טורונטו, קנדה	3 rd International Congress on Developmental Origins of Health & Disease	16-20.11.05
http://www.insulinresistance.us	סן פרנסיסקו, קליפורניה ארה"ב	3 rd Annual World Congress on Insulin Resistance Syndrome	17-19.11.05
http://www.nutritionclinique2005.com	Bordeaux, צרפת	Nutrition clinique à tout âge de la vie	30.11-2.12.05
http://www.kenes.com/tpe2005	רומא, איטליה	Therapeutic Patient Education 2000s	30.11-2.12.05

