



הקרן לבריאות וסביבה
Environment and Health Fund

מזהמים סביבתיים, סוכרת והשמנת יתר

בריאות וסביבה 2013

ברכות
פרופ' אילן חת, ד"ר רות אסטריין

דבר העורכת
ד"ר שרי רוזן

פרדוקס הקדמה

בני אדם, כמין ביולוגי, הולכים ומשמינים
פרופ' ברוס בלומברג

סוכרת - לא רק תורשה והשמנה
פרופ' דוק-הי לי

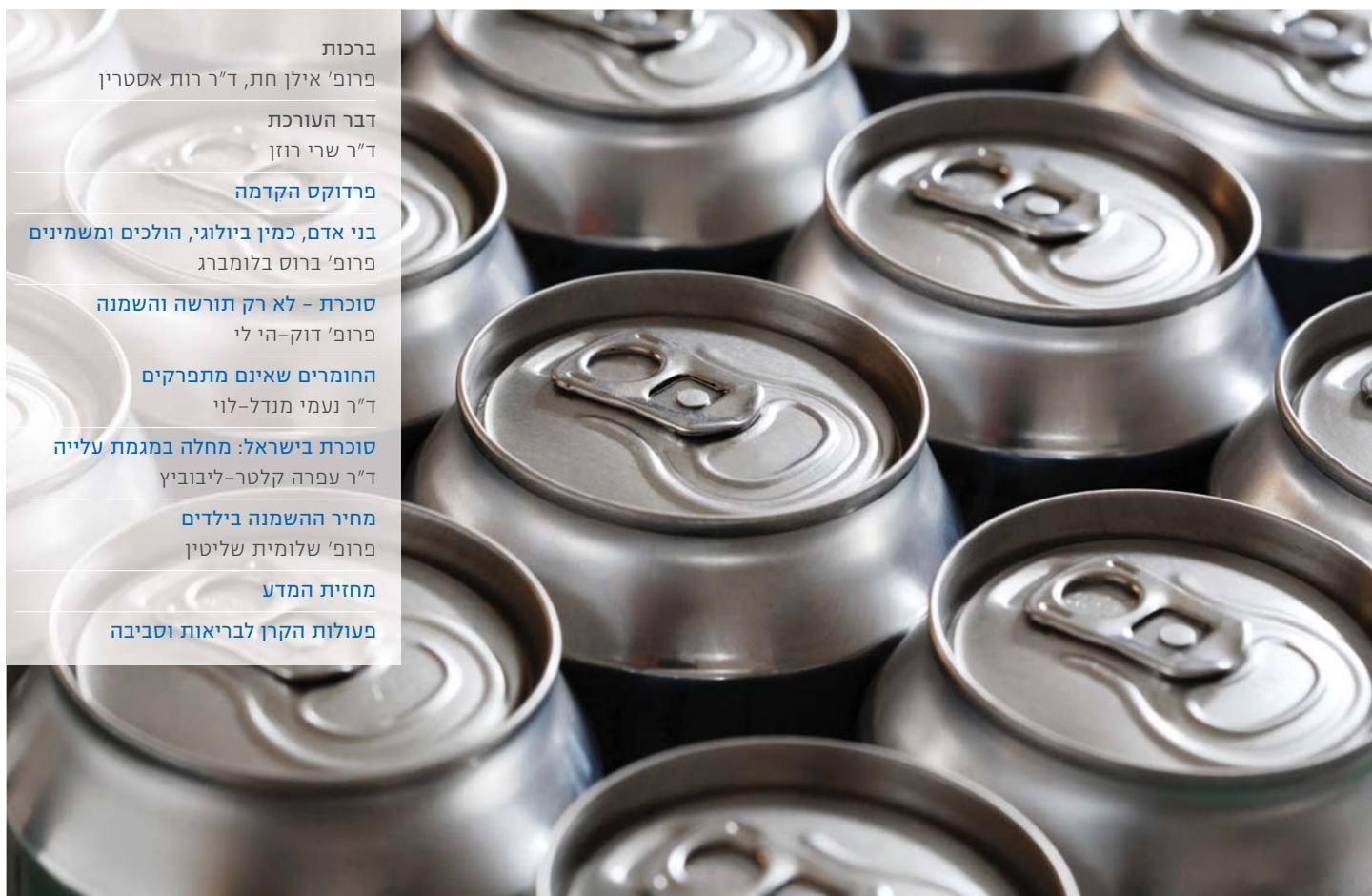
החומרים שאינם מתפרקים
ד"ר נעמי מנדל-לוי

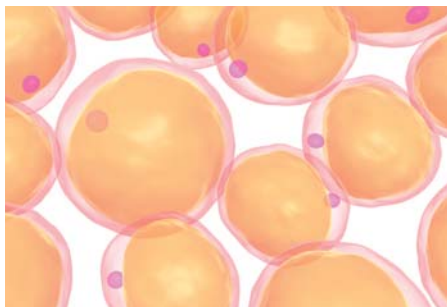
סוכרת בישראל: מחלה במגמת עלייה
ד"ר עפרה קלטר-ליבוביץ

מחיר ההשמנה בילדים
פרופ' שלומית שליטין

מחזית המדע

פעולות הקרן לבריאות וסביבה





ברכות

סוכרת והשמנת יתר הם שניים מהנושאים המשמעותיים ביותר בתחום בריאות הציבור בעת הזאת. נושאים אלה שלובים זה בזה: בהשמנת יתר מזהים כבר זמן רב גורם לסוכרת מסוג 2, ומטרידה בעיקר העלייה בהשמנה בקרב תינוקות, ילדים ובני נוער. על-פי ארגון הבריאות העולמי, סוכרת מסוג 2 מאובחנת אצל 220 מיליון בני אדם ברחבי העולם, וצופים שעד שנת 2030 יגדל מספרם ל-366 מיליון. בשנים האחרונות הולכות ומצטברות ראיות לתרומה של גורמים אחרים, שאינם קשורים בפעילות גופנית או בתזונה, לתופעות אלה. בגיליון הנוכחי של בריאות וסביבה אנו מאפשרים לקורא הישראלי להתעדכן במבחר מתוך הספרות המדעית המדגישה עוד את תפקידם של גורמים סביבתיים בהתפתחות סוכרת והשמנת יתר. תקוותנו היא שבאמצעות הרחבת הידע שלנו כאן בישראל נעודד את קהילת המדענים המקומית לחקור את ההשפעות הפוטנציאליות של חשיפות סביבתיות. זיהוי של הכימיקלים המסוכנים ושל מנגנוני הפעולה שלהם יוביל בסופו של דבר לשיפור בריאות הציבור.

פרופ' אילן חת
יו"ר הוועד המנהל

ד"ר רות אסטרין
מנהלת

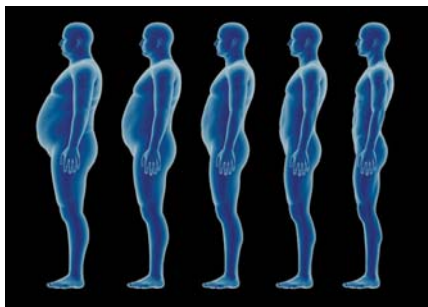
דבר העורכת

בשנים האחרונות גובר והולך העניין בהשפעותיה של חשיפה סביבתית ובתרומתה האפשרית לשכיחות העולה של השמנת יתר וסוכרת בקרב אוכלוסיית העולם. המומחים טוענים שאת העלייה המתמשכת במספר החולים במחלות אלו בשלושת העשורים האחרונים אי אפשר להסביר בשינויים גנטיים אלא בסביבה שאנו חיים בה. חשוב לציין כי המונח סביבה כולל לא רק תזונה ופעילות גופנית אלא גם חומרים הנמצאים באוויר, במים ובקרקע וכן מוצרי צריכה שאנחנו חשופים להם על בסיס יומי.

הגיליון החמישי של **עלון בריאות וסביבה** מביא לפני הקוראים עובדות וממצאים חשובים בתחום זה. אלה מראים כי המצב בישראל אינו שונה מבשאר העולם – גם כאן יש עלייה במספר חולי הסוכרת ובמספר הסובלים מהשמנת יתר. אפשר ללמוד כי הסיבוכים הנלווים לשתי המחלות, שעליהם תוכלו לקרוא בעלון, עלולים להיות חמורים, ולכן חשוב לחקור את כל גורמי הסיכון האפשריים ולפעול לצמצומם. העלון סוקר ממצאים מחזית המדע על ההשפעה של מזהמים סביבתיים על התפתחות סוכרת והשמנת יתר. ראיון עם פרופ' ברוס בלומברג מאוניברסיטת קליפורניה, אירוויין, מציג לפני הקוראים את תאוריית האוביסוגנים ואת ההשפעה הרב-דורית שעלולה להיות לכימיקלים בסביבה על הנטייה שלנו להשמנה. מחקר אחר שנסקר בעלון קושר בין זיהום אוויר מתחבורה לתגודות לאינסולין בילדים. קבוצה נוספת של כימיקלים סביבתיים, שנחקרה רבות בהקשר של סוכרת, היא קבוצת המזהמים האורגניים העמידים. בעלון אפשר לקרוא מה ידוע בארץ ובעולם על החשיפה לחומרים אלה, וללמוד מפי חוקרת מובילה בנושא, פרופ' דוק-הי לי מדרום קוריא, על הקשר שהיא מוצאת בין ריכוזי חומרים אורגניים בגוף האדם להתפתחות מחלת הסוכרת ועל המנגנונים שהחומרים הללו פועלים דרכם.

הערכת החשיפה למזהמים סביבתיים וחקר ההשפעה שלהם על סוכרת והשמנת יתר הם תחום מחקר מורכב ומאתגר. מאחר שגורמי הסיכון לשתי מחלות אלו רבים, ובחיי היום-יום שלנו אנו חשופים למגוון של כימיקלים סביבתיים בעלי תכונות שונות, הערכת החשיפה להם ומציאת הקשר בינם ובין סוכרת והשמנת יתר אינה פשוטה. יש צורך בעוד מחקרים בנושא, ואנו מקווים כי עלון זה יצליח לעודד חוקרים ורופאים ישראלים העוסקים במחלת הסוכרת ובהשמנת יתר להעמיק לחקור בתחום זה.

ד"ר שרי רוזן
פיתוח ותיאום תכניות



פרדוקס הקדמה

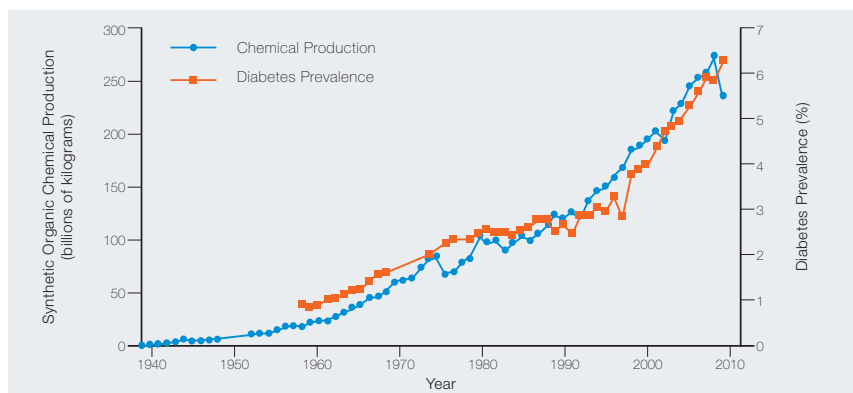
הנצפית, או שלא יצליח לחקות בדיוק תרחישים אמיתיים. מאתגרות במיוחד תרכובות שהשפעותיהן אדיטיביות (שבהן חומר אחד מוסיף על השפעת חומר אחר), אנטגוניסטיות (שבהן חומר אחד מפחית את השפעת האחר) או אפילו סינרגיסטיות (שהשפעת הגומלין שלהן מוגברת). לכן הפנוטיפ⁽¹⁾ המטבולי הסופי עשוי להיות שונה מאוד ממה שיתגלה במחקרים העוסקים בכל כימיקל בנפרד. יתר על כן, יחסי מנה-תגובה לא מונוטוניים נצפו

מחלת הסוכרת לבין החשיפה לכימיקלים מסוימים. כמה עניינים מגבילים את יכולתנו להבין את השפעתם של כימיקלים סינתטיים על מחלות מטבוליות; אלה נוגעים לכימיקלים עצמם, לאנשים שנחשפו להם ולגישה המדעית שבאמצעותה נבדקת השפעתם של המשבשים האנדוקריניים על איזון הגלוקוז בגוף. עשרות אלפי הכימיקלים השונים המשתחררים לסביבה מהווים אתגר אנליטי עצום לכימות החשיפה של בני אדם. נוסף

שיעור החולים במחלת הסוכרת ובמחלות מטבוליות אחרות עלה בעשורים האחרונים עלייה דרמטית. יותר מ-170 מיליון בני אדם ברחבי העולם חולים כיום בסוכרת, ועד שנת 2030 צפוי מספרם להגיע ל-366 מיליון. הסוכרת גורמת לתחלואה ניכרת ולתמותה ועלויות הטיפול בה תורמות לפגיעות הכלכלית של מערכות בריאות בעולם. ההערכה היא שבארצות הברית לבדה עלות נזקה של המחלה 174 מיליארד דולרים בשנה. לכן ראוי להשקיע מאמץ בניסיון להבין את הגורמים למגפה ולמתן את השפעתה המזיקה על היחיד ועל החברה.

בעת האחרונה הצטברו הוכחות מדעיות הקושרות בין חשיפה לכימיקלים סינתטיים לבין מגוון רחב של מחלות, ובכלל זה הפרעות במערכת הרבייה והפרעות נוירו-התנהגותיות. על-פי תאוריית המשבש האנדוקריני שפורסמה בשנות התשעים של המאה ה-20, יש חומרים כימיים מלאכותיים המפריעים לפעולתם של הורמונים בגוף. ההכרה במנגנון פעולה אפשרי זה הייתה שינוי תפיסה במדע הטוקסיקולוגיה שעד אז התמקד ביכולתם של חומרים כימיים לגרום לרעילות חריפה או למוטציות סרטניות. קבוצת המשבשים האנדוקריניים (EDCs) כוללת כימיקלים בעלי מבנים שונים, בכלל זה מזהמים אורגניים, מתכות כבדות, תרופות ופיטוכימיקלים, שבני אדם נחשפים להם דרך תוצרת חקלאית ומוצרי צריכה, וכן דרך מים ואוויר המזהמים בפסולת תעשייתית. מחקרים מוקדמים של משבשי המערכת האנדוקרינית התמקדו בזיהוי כימיקלים המחקים איתותים של סטרואיד המין ושל הורמון בלוטת התריס; מחקרים עדכניים מצביעים על כך שחומרים כימיים מסוימים עלולים לשבש גם את נתיבי האיתות החיניים לאיזון אנרגטי בגוף.

למרות תרומתם האפשרית של משבשים אנדוקריניים להתפתחות של מחלות מטבוליות, ולמרות העלייה בשיעור החולים בסוכרת בארה"ב בהתאמה לשיעור הייצור הלאומי של כימיקלים אורגניים סינתטיים (גרף 1), טרם נחקרה לעומק ההשפעה של החשיפה לכימיקלים סינתטיים על מנגן הסוכרת. הקורלציה המוצגת בגרף 1 היא אמנם קורלציה גסה, אך מידע חדש תומך בהשערה שיש קשר סיבתי ביולוגי בין



גרף 1 ייצור כימיקלים סינתטיים בארצות הברית ושכיחות מחלת הסוכרת (מסוג 1 ומסוג 2) משנת 1939 עד שנת 2008

בכימיקלים מסוימים, ויש צורך לערוך מחקרים בטווח רחב של ריכוזים כדי לבחון אם יש לחומרים אלה השפעות גם במינונים נמוכים מאוד. המהפכה בכימיה הסינתטית הביאה לשיפור של ממש באיכות חיינו, אולם נראה כי בצד היתרונות יש גם חסרונות. פרדוקס הקדמה מחייב אותנו לבדוק כיצד הרגלי הצריכה שלנו משפיעים לשלילה על הבריאות המטבולית שלנו. כך נוכל לנקוט אסטרטגיות פעולה יעילות שיגבילו את המחיר הכבד שמחלת הסוכרת גובה – מהפרט ומהחברה כולה.

על כך, התכונות הפיזיות של אחדות מהתרכובות תורמות לצבירתן הביולוגית ולהישארותן ברקמות אנושיות זמן רב לאחר החשיפה. מסיבות אלה, ניתן למצוא כמה סוגים של משבשים אנדוקריניים בחלקים נרחבים מאוד של אוכלוסיית ארצות הברית (דוגמת DDE, שהוא תוצר פירוק של חומר ההדברה DDT בגוף, ו-Hexachlorobenzene) ועל כן יש חשיבות לחקור את סף החשיפה הנדרש להתפתחות מחלה. האתגר המדעי מתעצם גם בשל היעדר ידע על אופן פעילותם של הכימיקלים, קושי המחייב שימוש בניסויים באורגניזמים חיים (Bioassays) לשם אפיון ההשפעות הפיזיולוגיות של החשיפה לכימיקלים. השונות בתגובתם של אנשים לאינטראקציות בין גנים לבין הסביבה עשויה גם היא להוסיף קושי במדידת ההשפעות המזיקות של כימיקלים סינתטיים. ולבסוף, יש חשש שמערך הניסוי ישליך על ההשפעה הביולוגית

מקור

Neel, B.A. & Sargis, R.M. (2011). The paradox of progress: Environmental disruption of metabolism and the diabetes epidemic. *Diabetes*, 60, 1838-1848. Copyright 2011 American Diabetes Association. Modified by permission of the American Diabetes Association.

(1) המאפיינים הנראים לעין שנקבעים על-ידי שילוב של גורמים גנטיים והשפעות סביבתיות.



בני אדם, כמין ביולוגי, הולכים ומשמינים

ראיון עם פרופ' ברוס בלומברג, אוניברסיטת קליפורניה, אירוויין

באותו האופן. במילים אחרות, רוב האוביסוגנים הם אכן משבשי פעילות הורמונלית.

מהם האוביסוגנים המוכרים כיום או המדאיגים ביותר?

היום מוכרים כ-20 אוביסוגנים, אבל תחום המחקר עודו צעיר למדי. אורגנוטינים הם קבוצה שעליה אנחנו יודעים הרבה. ביספניול איי (BPA) הוא אוביסוגן מוכר היטב בספרות המקצועית. לאחרונה פרסמנו מאמר על כימיקל קרוב לביספניול איי שנקרא BADGE (Bisphenol A diglycidyl ether). זה אוביסוגן שהשפעתו חזקה מאוד על תאי גזע ועל תאים צעירים של רקמות שומן. גם חומצת PFOA⁽²⁾ וקרוכי משפחה הם אוביסוגנים מוכרים. נמצאו הוכחות גם בנוגע לפתלאטים⁽³⁾ (phthalates) והוכחות ברמות שונות של ודאות בנוגע לכימיקלים אחרים.

לפי המרכז לבקרה ומניעה של מחלות בארצות הברית (CDC), 95% מהאמריקנים חשופים לפתלאטים ולביספניול איי. באיזו מידה נוכל לייחס לאוביסוגנים את העלייה בשיעור השמנת היתר בארצות הברית?

אי אפשר לענות על השאלה הזאת בלי לדעת באיזו מידה כולנו חשופים לחומרים האלה. אנחנו יודעים די הרבה על החשיפה לביספניול איי, אבל אין לנו מידע על החשיפה לשאר האוביסוגנים. איננו יודעים דבר על החשיפה לאורגנוטינים. איננו יודעים כמעט דבר על החשיפה ל-PFOA, ומעט מאוד ידוע על אוביסוגנים

מסוים של תא גזע בבעלי חיים – תא גזע מזנכימלי (mesenchymal), תא שיכול להתמייין לכיוונים שונים: עצם, סחוס, שומן ועצב – להעדיף להפוך לתא שומן.

החשיפה לאוביסוגנים אינה קובעת אם אדם יהיה שמן או לא אך יכולה להסביר מדוע יש אנשים שנלחמים כל חייהם בעלייה במשקל.

איך אתה משליך מעכברים לבני אדם?

ההשלכה פשוטה. ישנן תרופות לטיפול בסוכרת מסוג 2 המפעילות את אותו הקולטן וידוע שהן גורמות להשמנה. כלומר, הניסוי הזה למעשה כבר בוצע. אם אנשים משמינים עקב חשיפה לחומר שמפעיל את הקולטן PPAR גמא, מדוע שחומר כימי אחר, המפעיל את אותו קולטן, לא ישפיע באותו אופן?

אם כך, אוביסוגנים הם לרוב גם כימיקלים משבשי פעילות הורמונלית. במה הם דומים לחומרים אלה?

כימיקלים משבשי הפעילות ההורמונלית משפיעים על קולטני הורמונים, ואוביסוגנים רבים פועלים

ש יעור השמנת היתר עולה במדינות רבות בעולם, עשירות ועניות. מחקרים מראים שיש סיבות רבות למגמה זו, החל בשינוי של הרגלי התזונה ורמות הפעילות הגופנית ועד לחשיפה לאור מלאכותי בשעות הלילה. כמו כן, כמות הולכת וגדלה של ראיות בעשור האחרון מלמדת שכימיקלים מסוימים תורמים גם הם למגמת ההשמנה. יש אנשים שהאוביסוגנים (obesogens) עלולים לשנות את המטבוליזם ואת התפתחות תאי השומן שלהם, מה שיקשה עליהם לשמור על משקל גוף בריא.

פרופ' בלומברג, מה עורר את העניין שלך באוביסוגנים?

שמעתי שהחומר טריבוטילטין (tributyltin) ממשפחת האורגנוטינים⁽¹⁾ יכול לגרום להיפוך מין אצל דגים. חשבתי שיהיה מעניין לבדוק אם טריבוטילטין מפעיל גם קולטני הורמונים אחרים. כך גילינו שהחומר מפעיל את הקולטן שהוא המווסת הראשי של התפתחות תאי שומן (PPAR גמא). אחר כך בדקנו את היכולת של הטריבוטילטין לגרום לתאים בתרבות להפוך לתאי שומן ואת ההשפעה שלו על עכברים. מצאנו שהחומר עלול לגרום להשמנה גם אצל עכברים.

מהו המנגנון הפועל אצל עכברים?

אוביסוגנים מפעילים את הקולטנים שאחראים על התפתחות תאי השומן. המנגנון הזה גורם לתאי השומן של עכברים להתרבות ולגדול בנפחם, ולסוג

פרופ' ברוס בלומברג

פרופסור לביולוגיה התפתחותית וביולוגיה של התא באוניברסיטת קליפורניה, אירוויין. במעבדתו של פרופ' בלומברג חוקרים את הביולוגיה של קולטני הורמונים גרעיניים המעורבים בתהליכים התפתחותיים פיזיולוגיים ובמחלות. דגש מיוחד ניתן לחקירת הצורה שבה מושפעים הקולטנים מתרכובות שיש במזון ובסביבה אשר מכילות הורמונים פעילים. פרופ' בלומברג היה שותף בטביעת המונח "אוביסוגן" (obesogen) והעלאת ההשערה שחשיפה לכימיקלים משבשי המערכת האנדוקרינית עשויה להיות גורם ממשי בנטייה של אנשים לעלות במשקל. בשנת 2011 השתתף פרופ' בלומברג במפגש מומחים ראשון מסוגו שערך המכון הלאומי האמריקני למדעי בריאות וסביבה (NIEHS) בנושא חשיפה לכימיקלים סביבתיים, סוכרת והשמנת יתר.



Image: Courtesy of the Salk Institute for Biological Studies



אילו הן השאלות המעניינות אותך ביותר במחקר היום? על אילו מהן חיוני לענות בעתיד הקרוב?

אנחנו מתעניינים מאוד היום בפרטים של המנגנונים המולקולריים שבאמצעותם פועלים אוביסוגנים. כמו כן יש צורך להעמיק את הידע על הפוטנציאל להשפעות ארוכות-טווח ולהשפעות רב-דוריות. אלה השאלות המסקרנות ביותר מבחינתי.

במקום לומר: "למה לטרוח, אני לא אצליח לעולם" – כדאי שתאמר לעצמך: "הייתי חשוף לכימיקלים ששינו את המטבוליזם שלי כך שהגוף שלי אוגר שומן ביעילות רבה יותר. לכן אני צריך להתאמץ קצת יותר". שינוי זה יכול להסביר מדוע יש אנשים שנלחמים כל חייהם בעלייה במשקל. הסטטיסטיקה מראה ש-90% מהאנשים שמתאמצים מאוד ומפחיתים משקל רב, אפילו עשרות קילוגרמים, יעלו אותם בחזרה. ההסבר הרפואי השגור לכך הוא "חזרת להרגלים הרעים שלך", אבל אולי זה איננו הגורם היחיד. אולי מעורבות בכך נקודות שיווי משקל מטבוליות שיש להביאן בחשבון כאשר בונים תכנית הרזיה ארוכת טווח.

אחרים. ללא מידע על מידת החשיפה ועל הקשר בין נוכחותם של הכימיקלים האלה בסביבה לבין השמנת יתר, מוקדם לומר שהחשיפה לאוביסוגנים אחראית לשיעור כלשהו של השמנת יתר.

התקופה הקריטית בחשיפה לאוביסוגנים היא בין ההריון לסוף ההתבגרות המינית.

באיזה שלב בחיינו אנחנו הכי פגיעים לחשיפה לאוביסוגנים?

זו שאלה טובה. כפי שהזכרתי, מידע שיש לנו על כמה מן התרופות לטיפול בסוכרת מסוג 2 מלמד שאנשים עלולים להשיג עקב חשיפה לאוביסוגנים בכל שלב בחיים. אני מאמין שהחשיפה בגיל צעיר היא המשמעותית ביותר, משום שזה הזמן שבו נקבעים מספר תאי השומן בגוף ונקודות שיווי המשקל המטבוליות⁽⁴⁾. לדעתי, עלינו לחשוש בעיקר מהתקופה שבין ההריון לבין סוף תקופת ההתבגרות המינית.

יש שיראו באוביסוגנים תירוץ מושלם לווייתור על הניסיון לרדת במשקל. אם החשיפה שלי לחומרים כימיים מקשה עליי לרדת במשקל, ואם אני חשוף לחומרים האלה בכל מקום – למה לנסות?

החשיפה לאוביסוגנים אינה קובעת אם אדם יהיה שמן או לא. אם אתה מאלה שנלחמים במשקל,

מקור

What do we know about obesogens? With Bruce Blumberg. Reproduced with permission from Environmental Health Perspectives. <http://ehp.niehs.nih.gov>

- (1) טריבוטילטין הוא סוג של אורגנוטין (organotin). אורגנוטינים הם תרכובות כימיות הכוללות בדיל ופחמן. תרכובות אלה משמשות חומרים קוטלי אורגניזמים מזיקים (biocides), מייצבי חום חרום במגוון יישומים תעשייתיים וחקלאיים.
- (2) חומצת PFOA (Perfluorooctanoic acid) היא כימיקל סינתטי עמיד המשמש במגוון יישומים בייצור ובתעשייה. אפשר למצוא אותו גם במוצרי טפלות.
- (3) פתלאטים הם משפחה של תרכובות כימיות סינתטיות המשמשות חומרים מגמישים וממסים באריזות מזון. אפשר למצוא אותם במוצרי טיפוח, שם הם מאריכים את זמן הניחוח, בחומרי ריצוף ובמוצרים תעשייתיים אחרים. הם חסרי צבע וריח, אינם מתנדפים בקלות ואינם נקשרים כימית לחומר שהם מתוספים אליו.
- (4) נקודות שיווי משקל מטבוליות מתייחסות לטווח המשקלים התקין אצל אדם יחיד. לפי השערת נקודות שיווי המשקל, ירידה או עלייה במשקל מפעילה מנגנונים מתקנים שטיבים טרם הובהר לחלוטין. מנגנונים אלה מחזירים את הגוף למשקל התקין, באופן דומה לזה שתמוסטט שומר על טמפרטורה נעימה בחדר, ללא קשר לטמפרטורה בחוץ.

לאחרונה פרסמת מחקר חדש ובו בחנת את ההשפעות הרב-דוריות של חשיפה לאוביסוגן טריבוטילטין בעכברים. מהם הממצאים העיקריים של המחקר?

הממצא העיקרי הוא שלחשיפה כרונית ברחם לערכים סביבתיים של טריבוטילטין יש השפעות רב-דוריות. ראינו השפעות של חשיפת נקבות הרות על ילדיהן, על נכדיהן ועל ניניהן. השפעות אלה כוללות מאגרי שומן גדולים יותר, מספר רב יותר של תאי שומן מוגדלים, תכנות מחדש של תאי גזע מזנכימליים הגורם להם להעדיף להפוך לתאי שומן ולהצטברות של תאי שומן בכבד, ובכלל זה שינוי בביטוי הגנים של תאי הכבד. השפעות אלו הן ככל הנראה שינויים אפיגנטיים העוברים בתורשה, שכן המחקר עוצב כך שמוטציות גנטיות אינן יכולות להיות הגורם לכך.



סוכרת – לא רק תורשה והשמנה

ראיון עם פרופ' דוק-הי לי, האוניברסיטה הלאומית קיונגפוק, דרום קוריאה

ההחשיפה התרחשה לפני מספר רב של שנים יוצרת קושי בהערכה?

POPs מצטברים בעיקר ברקמות שומן, אך הם משוחררים ברציפות מרקמת השומן למחזור הדם. יש מתאם מובהק בין ריכוזים של POPs ברקמת השומן לריכוזם בדם. בשל מחצית חיים ארוכה שנהגו בין כמה שנים לכמה עשורים, ריכוזים עכשוויים של POPs בדם משקפים את דפוס החשיפה הכרונית לכימיקלים אלו.

מהם מקורות החשיפה העיקריים ל-POPs?

ישנם סוגים אחדים של POPs, אבל הסוג הבעייתי ביותר הוא אורגנוכלורידים. אף שחומרים אלה נאסרו לשימוש לפני עשרות שנים ברוב המדינות, האוכלוסייה ממשיכה להיות חשופה להם באמצעות צריכת מזון, מאחר שהכימיקלים האלה זיהמו את שרשרת המזון העולמית. עמידותם של POPs בפירוק כימי ומטבולי יכולה להוביל, בתהליך של ביו-מגניפיקציה (biomagnification), לריכוזים גבוהים בהרבה ביחס לסביבה בקרב טורפים עליונים העומדים בראש שרשרת המזון. לכן צריכת מזונות מן החי, מזונות עשירים בשומן, היא מקור החשיפה העיקרי לאורגנוכלורידים.

השתתפת בכתיבת דוח שפורסם בשנת 2012, שסקר את כל הראיות הזמינות לקשר בין חשיפה לכימיקלים ובין הסיכון לחלות בסוכרת ובהשמנת יתר. כמה חזקות הראיות שיש בידינו כיום?

בניסוי מעבדה נמצאו ראיות משכנעות לקשר בין כימיקלים מלאכותיים ובין השמנת יתר. אף שיש גם

מהם הקשרים שאת מוצאת בין חשיפה ל-POPs ובין סוכרת והשמנת יתר?

במחקר רחב בקרב האוכלוסייה הכללית בארצות הברית מצאנו קשר חזק בין חשיפה ל-POPs ובין שכיחות סוכרת מסוג 2. לאחר שהבאנו בחשבון גורמי סיכון אחרים למחלה, מצאנו שבקרב אנשים עם רמות ריכוז מדידות של POPs מסוג כלורידים שכיחות הסוכרת מסוג 2 הייתה גדולה יותר – פי 15 עד 40 – מבקרב אנשים עם רמות לא מדידות של POPs. הקשר היה מובהק יותר בקרב אנשים הסובלים מהשמנת יתר. ל-POPs מסוג חומרי הדברה אורגנוכלורידים ותרכובות POPs היה קשר מובהק יותר לסוכרת מסוג 2.

אחד הממצאים המפתיעים היה שבקרב אנשים עם ריכוזים נמוכים מאוד של POPs, השמנת יתר לא הייתה קשורה לסוכרת. יתרה מזאת: בקרב אנשים אלו סוכרת מסוג 2 הייתה נדירה. הקשר הזה הזכיר את המצב שתיארת בנוגע לסרום GGT. במחקרי המשך מצאנו גם מתאם חזק בין ריכוזי POPs בדם ובין תפקודים מטבוליים לקויים – מתאם שכיח בקרב אנשים המפתחים סוכרת מסוג 2. ממצאים אלו אושרו לאחרונה בכמה מחקרים פרופספקטיביים, אם כי חשוב לציין שנבדקו סוגי POPs שונים והעקומות של מנה-תגובה לא היו זהות בכל המחקרים.

כיצד את מבצעת הערכה של חשיפה ל-POPs באוכלוסיות שאת חוקרת? האם העובדה

ה הוביל אותך לחקור את הקשר בין מזהמים סביבתיים ובין סוכרת והשמנת יתר?

באמצע העשור הקודם עסקתי במחקר שניסה להסביר ממצאים אפידמיולוגיים לא ברורים על סרום GGT (Gamma Glutamyltransferase), אחד מהאנזימים הנפוצים בכבד. גיליתי שערכים של סרום GGT שנחשבים תקינים ניבאו את הסיכון לחלות בסוכרת מסוג 2 בקרב האוכלוסייה הכללית, ואילו השמנת יתר ניבאה זאת ניבוי חלקי בלבד. הסקתי מכך שמהו שקשור לאינדוקציה הפיזיולוגית של GGT גורם להתפתחות סוכרת מסוג 2 ולא השמנת היתר עצמה. בתום מחקר שארך כמה שנים העליתי את ההשערה שערכי סרום GGT, גם בטווח נורמלי, עשויים להוות סמן ביולוגי (biomarker) של חשיפה לכימיקלים שעוברים מטבוליזם על-ידי גלוטתיון (Glutathione). מכאן נובע שהקשר בין סרום GGT ובין סוכרת מסוג 2 עשוי להיות מוסבר על-ידי מזהמים אורגניים עמידים (persistent organic pollutants – POPs).

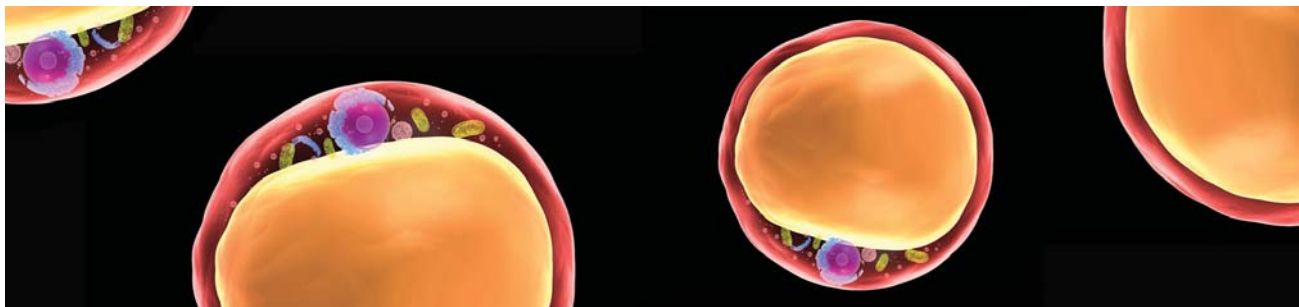
כיום ההשערה הרווחת היא ששינויים באורח החיים המאופיינים בצריכת קלוריות עודפת ובמחסור בפעילות גופנית מובילים להשמנת יתר, לתנגודת לאינסולין ולסוכרת. אבל לאחרונה התפרסמו ראיות משכנעות לקשר בין כימיקלים סביבתיים להשמנת יתר, לתנגודת לאינסולין ולסוכרת מסוג 2. במחקריי אני מתמקדת בהשפעה של POPs, מאחר שיש ראיות ברורות להשפעתם על בני אדם.

פרופ' דוק-הי לי (Duk-Hee Lee)

רופאה ואפידמיולוגית בבית הספר לרפואה באוניברסיטה הלאומית קיונגפוק, דרום קוריאה. היא חוקרת מובילה בנושא ההשפעות הבריאותיות של חשיפה למיננים נמוכים של מזהמים אורגניים עמידים, והיא מתמקדת בקשר בין חשיפה לחומרים אלה ובין מחלת הסוכרת מסוג 2. בשנת 2011 השתתפה פרופ' לי במפגש מומחים ראשון מסוגו שקיים המכון הלאומי האמריקני למדעי בריאות וסביבה (NIEHS), מפגש שעסק בחשיפה לכימיקלים סביבתיים, סוכרת והשמנת יתר.

בשנת 2012 הייתה שותפה בכתיבת דוח שפרסם הארגון הבריטי CHEM Trust; הדוח סקר את הידע המדעי הקיים על הקשר בין חשיפה למזהמים סביבתיים ובין מחלת הסוכרת והשמנת יתר.





מה צריך להיות, לדעתך, סדר העדיפויות המחקרי בתחום של מזהמים סביבתיים וסוכרת, השמנת יתר והתסמונת המטבולית?

חשוב להתמקד בהשפעה של חשיפה למינון נמוך של תערובות כימיות, בייחוד תערובות של כימיקלים ליפופיליים שנאגרים ברקמות השומן. עד כה בדקו רוב המחקרים בתחום השפעות של כימיקל בודד, אך אם כימיקלים משבשי המערכת האנדוקרינית מעורבים בהתפתחות של סוכרת, של התסמונת המטבולית ושל השמנת יתר, חשוב להבין אם אמנם הם משפיעים וכיצד. חשוב שחוקרים ינסו להתמודד עם תרחישים מציאותיים אלו.

במחקרים אפידמיולוגיים יש צורך בבניית עוקבות (cohorts) עם מידע על חשיפה למגוון רחב של כימיקלים ולאורך שלבי החיים.

יש צורך גם במחקר של מנגנונים אחרים שדרכם כימיקלים משבשי המערכת האנדוקרינית יכולים להיות מעורבים בהתפתחות השמנת יתר, סוכרת מסוג 2 והתסמונת המטבולית, למשל – תפקוד מיטוכונדריאלי לקוי עקב חשיפה למינון נמוך של תערובת כימיקלים.

ראינה וערכה: ד"ר שרי רוח

הפרעה לשיווי משקל ליפדי באופן היוצר תאי שומן גדולים יותר או גידול בכמות התאים שהופכים בתהליך התמיינות התאים לתאי שומן. במקרה של סוכרת מסוג 2 ושל התסמונת המטבולית, אנחנו עדיין צריכים למצוא ולהבין את המנגנונים שדרכם משפיעים כימיקלים על התפתחותן של המחלות. במצב של השמנת יתר בלבד אין כדי לפתח את התסמונת המטבולית וסוכרת מסוג 2. אני מטילה ספק גם ברעיון שאוביסוגנים מעורבים בעקיפין בפיתוח התסמונת המטבולית וסוכרת מסוג 2 בשל יכולתם לגרום להשמנת יתר. למעשה, השמנת יתר יכולה להיחשב גורם מגן מנקודת המבט של חשיפה לכימיקלים, משום שתאי השומן הם איבר אחסון בטוח יחסית לכימיקלים, בייחוד לכימיקלים ליפופיליים כגון POPs.

האם מה שתיארת לעיל תקף גם בנוגע לסוכרת מסוג 1?

מה שתיארת לעיל תקף בעיקר בנוגע לסוכרת מסוג 2. סוכרת מסוג 1 נובעת מתהליך אוטואימוני אחר. עם זאת, נמצא קשר בין חשיפה לכמה כימיקלים מלאכותיים ובין סימנים מוגברים של אוטואימוניות בבני אדם ובבעלי חיים. לכן ייתכן שלכימיקלים יש תפקיד חשוב בהתפתחות של סוכרת מסוג 1.

מהי התסמונת המטבולית?

התסמונת המטבולית היא שם לקבוצה של חמישה גורמים המעלים את הסיכון להתפתחותן של בעיות בריאות, כגון סוכרת, מחלות לב ושבץ מוחי. ואלה חמשת גורמי הסיכון: (1) השמנה באזור הבטן (2) רמת טריגליצרידים גבוהה (3) רמה נמוכה של הכולסטרול ה"טוב", מסוג HDL (4) לחץ דם גבוה (5) רמת סוכר גבוהה בדם בצום אלה נוטים להופיע יחד בשילובים שונים ואבחון המחלה מתבסס על נוכחותם של שלושה מהם לפחות. ככל שמספר התסמינים רב יותר, עולה הסיכון למחלות לב, סוכרת ושבץ מוחי. אצל אדם המאובחן כסובל מהתסמונת המטבולית הסיכון לפתח סוכרת גבוה פי חמישה מאצל אדם שאינו סובל ממנה, והסיכון לפתח מחלות לב גבוה פי שניים. עודף משקל והשמנת יתר קשורים קשר הדוק לסיכון לפתח את התסמונת המטבולית, ותנגודת לאינסולין עלולה גם היא להעלות את הסיכון ללקות בה. בשל העלייה במספר הסובלים מהשמנת יתר, ניכרת בשנים האחרונות עלייה גם בשיעור הלוקים בתסמונת המטבולית.

NIH (2011). What is metabolic syndrome? <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/ms/>

מקור

ראיות אפידמיולוגיות התומכות בממצאים של ניסויי המעבדה, הן אינן עקביות. בשל חשיבות השפעתן של תזונה ופעילות גופנית על השמנת יתר, ישנם קשיים מעשיים בחקר ההשפעה של כימיקלים על השמנת יתר בבני אדם.

שכיחות הסוכרת בקרב אנשים עם רמות מדידות של POPs מסוג כלורונים היתה גדולה פי 15 מאשר באנשים בהם לא נמצאו כלורונים.

במחקרים בבני אדם ובמחקרי מעבדה נמצאו ראיות משכנעות לקשר בין סוכרת מסוג 2 ובין POPs. בנוגע לכימיקלים אחרים, כגון ביספניול A (BPA), למרות ראיות חזקות ממחקרי מעבדה – ממצאים ממחקרים בבני אדם אינם עקביים, בעיקר בהשוואה לממצאי המחקרים הבוחנים השפעות של POPs. ייתכן שהדבר נובע ממגבלות מתודולוגיות הקשורות בהערכת חשיפת בני אדם לכימיקלים אלו.

במקרים רבים הערכת החשיפה לכימיקלים האלה נעשית בעזרת בדיקת תרבית שתן אחת, אולם בשל מחצית חיים קצרה, בדיקה אחת אינה משקפת היטב את דפוס החשיפה לחומרים אלה. בנוגע להשמנה, על אף שכימיקלים יכולים לתרום להשמנת יתר, אני סבורה שצריכה כלורית עודפת וחוסר פעילות גופנית עדיין משמעותיים יותר מחשיפה כימית. לעומת זאת, במקרה של סוכרת מסוג 2 מסתמן שכימיקלים משפיעים יותר מהשמנת יתר, או לפחות חשובים כמו השמנת יתר.

האם אנחנו מבינים את המנגנונים שבאמצעותם מזהמים סביבתיים משפיעים על התפתחות מחלת הסוכרת, על השמנת יתר ועל התסמונת המטבולית?

כימיקלים יכולים לגרום להשמנת יתר באמצעות מגוון רחב של מנגנונים: שינוי נקודות שיווי המשקל המטבוליות, שיבוש מנגנון בקרת התיאבון,



החומרים שאינם מתפרקים

ד"ר נעמי מנדל-לוי, הקרן לבריאות וסביבה

ביסוס קשר סיבתי בין חשיפה למזהמים אורגניים עמידים לבין מחלה הוא אתגר מורכב: ראשית, קשה לאמוד את כמות המזהם שכל אדם נחשף לה; שנית, בדרך כלל יש חשיפה לתערובת של מזהמים ולא למזהם אחד; שלישית, יכולות לעבור שנים רבות בין החשיפה לבין הופעתן של מחלות; ולבסוף – ההשפעה עלולה להיות גם רב-דורית.

מזהמים אורגניים עמידים בישראל

יש מידע מועט על חשיפה למזהמים עמידים בישראל. סקר ניטור ביולוגי שנערך לאחרונה בדק נוכחות של מזהמים אורגניים עמידים בחלב אם. דגימות חלב אם שנאספו מ-52 יולדות נמצאו ריכוזים ניתנים לאיתור של תרכובות כגון DDT, PCBs ו-Chlordanes. הריכוזים דומים לאלה שדווחו באירופה או נמוכים מהם, ובהשוואה לסקר משנת 1985 הם מעידים על ירידה ניכרת בריכוז המזהמים בחלב אם.

סקר אחר שערך לאחרונה מינהל המזון הארצי בדק נוכחות של דיוקסינים ותרכובות PCBs דמויי דיוקסינים (DL-PCBs) במזון. ב-23% מהדגימות שנבדקו רמת סך כל הדיוקסינים, הפורנים וה-PCBs-DL הייתה מתחת לסף הזיהוי, וב-65% הייתה הרמה נמוכה מ-1pg/g fat. בעוף ומוצרי (בשר עוף לסוגיו, כבד עוף וביצים) רמת סך כל הדיוקסינים, הפורנים וה-PCBs-DL הייתה גבוהה מבקטגוריות מזון אחרות שנבדקו (מוצרי חלב שונים, בשר בקר, דגים). חריגות נמצאו בדגימות ביצים. למרות זאת, הדוח קובע שחלה ירידה של ממש ברמת הדיוקסינים במזון.

מקורות

- רשימת המקורות המלאה באתר הקרן, "עלון בריאות הסביבה".
- (1) Lee, D.H. (2010). Low dose of some persistent organic pollutants predicts type 2 diabetes: A nested case-control study. *Environmental Health Perspectives*, 118(9), 1235-1242.
 - (2) Manikkam, M. (2012). Dioxin (TCDD) induces epigenetic transgenerational inheritance of adult onset disease and sperm epimutations. *PLoS ONE* 9 (7), Special section, 1.
 - (3) Taylor, K.W. (2013). Evaluation of the association between persistent organic pollutants (POPs) and diabetes in epidemiological studies: A national toxicology program workshop review. *Environmental Health Perspectives*, 121(7), 774-783.
 - (4) רוסנו, ר' ועמיתים (2013). סיכום סקר דיוקסינים ותרכובות PCBs דמויי דיוקסינים במזון בישראל 2013. שרותי בריאות הציבור, שרות המזון הארצי, משרד הבריאות.

עמידים ובין מחלות ואנומליות בקרב בעלי חיים שונים. למשל, חשיפת חולדות לריכוזים גבוהים יחסית של PCBs גרמה לירידה בפוריות, בספירת הזרע ובמספר הגורים בכל המלטה. השפעות שליליות נמצאו גם אצל גורות נקבות שינקו מחולדות שנחשפו לתערובת של PCBs. מחקר בחולדות מצא שחשיפה תוך רחמית של דור ראשון לדיוקסינים מביאה להשפעות אפיגנטיות אף בדור השלישי. אלה התבטאו, בין השאר, בשחלות פוליציסטיות ובמחלות כליות. בשנים האחרונות נחקר גם הקשר בין חשיפה ל-PCBs ובין השמנת יתר וסוכרת מסוג 2. מחקר בעכברים, שתוצאותיו התפרסמו בתחילת 2013, מצא קשר בין חשיפה לסוג מסוים של PCBs ובין פגיעה של ממש בסבילות לגלוקוז ולאיןסולין.

ריכוז המזהמים העמידים גדל ככל שמתקדמים בשרשרת המזון.

מחקרים אפידמיולוגיים מצאו קשר בין חשיפה של בני אדם למזהמים אורגניים עמידים, גם במינונים נמוכים, ובין בעיות פוריות, התפתחות והתנהגות, בעיות נוירולוגיות, אנדוקריניות ואימונולוגיות. משרד הבריאות והמשרד להגנת הסביבה בארצות הברית והסוכנות הבין-לאומית לחקר הסרטן (IARC) קבעו, בדרגות שונות של סבירות, כי DDT ו-PCBs הם חומרים מסרטנים לבני אדם. החשיפה למזהמים אורגניים עמידים משפיעה גם על תוצאי לידה. מחקר שנערך בארצות הברית הראה שחשיפה של נשים הרות ל-DDT בשנות השישים של המאה הקודמת הובילה ללידות מוקדמות וללידת תינוקות שמשקלם נמוך. בחזית אחרת של המחקר הולכות ומצטברות עדויות לקשר בין חשיפה למזהמים אורגניים עמידים, גם במינונים נמוכים, ובין סוכרת מסוג 2 והשמנת יתר. מטא-אנליזה של מחקרים אפידמיולוגיים שערכה התכנית הטוקסיקולוגית הלאומית בארצות הברית (NTP) מצאה קשר חיובי בין כמה מהמזהמים האורגניים העמידים – בעיקר תרכובות אורגנוכלורין ודיוקסינים – ובין סוכרת מסוג 2.

אורגניזמים חיים בנויים מתרכובות אורגניות המכילות פחמן ומימן ורכיבים אחרים – תרכובות המתפרקות בקלות יחסית. לעומת זאת, בני אדם יוצרים תרכובות אורגניות מכימיקלים עמידים מאוד שאינם מתפרקים בקלות. על כן הם נותרים בסביבה ומזהמים אותה במשך זמן רב, לעתים עשרות שנים. ברשימת המזהמים האורגניים העמידים כלולים סוגים של חומרי הדברה (למשל DDT), תוצרי לוואי תעשייתיים (למשל PCBs) ומזהמים הנוצרים עקב בעירת עצים וחומרים תעשייתיים (למשל דיוקסינים). המזהמים האורגניים העמידים (persistent organic pollutants) מתפזרים במרחב ומצטברים ברקמות שומן של יצורים חיים (bioaccumulation). ידוע כי הם מזיקים בעיקר לבריאותם של בני אדם ובעלי חיים העומדים בקצה שרשרת המזון בשל תהליך הביומגניפיקציה (biomagnification): ריכוז המזהמים העמידים גדל ככל שמתקדמים בשרשרת. מחקר מסוף שנות התשעים של המאה הקודמת מצא שרמות ה-PCBs של איילי הצפון בטרטוריות הצפוניות-מערביות של קנדה היו גבוהות פי עשרה מאלו שנמצאו בעשב שליווה. ריכוז ה-PCBs שנמצא בזאבים שניזונו מהאיילים היה כמעט פי 60 מזה שנמצא בעשב. מזהמים אורגניים עמידים נמצאים היום בחלקים נרחבים של כדור הארץ, גם במרחק אלפי קילומטרים ממרכזי השימוש העיקריים בהם. בשל ההצטברות הביולוגית, עיקר החשיפה של בני אדם למזהמים אורגניים עמידים מתרחשת דרך מזון, בעיקר מזון עשיר בשומן בעלי חיים (בשר, דגים, חלב). מקורות אחרים לזיהום המזון הם האוויר, המים, הקרקע וחומרי הדברה. חשיפה עלולה להתרחש גם דרך העור או בנשימה. מזהמים אורגניים עמידים יכולים לעבור גם דרך השליה ודרך חלב אם. חשיפה למזהמים אורגניים עמידים נקשרת לסרטן, לאלרגיות וכן לנוזל למערכת העצבים, למערכת הרבייה ולמערכת החיסונית. בשנים האחרונות נבדק הקשר בין חשיפה למזהמים האלה ובין מגפת השמנת היתר ומחלת הסוכרת מסוג 2.

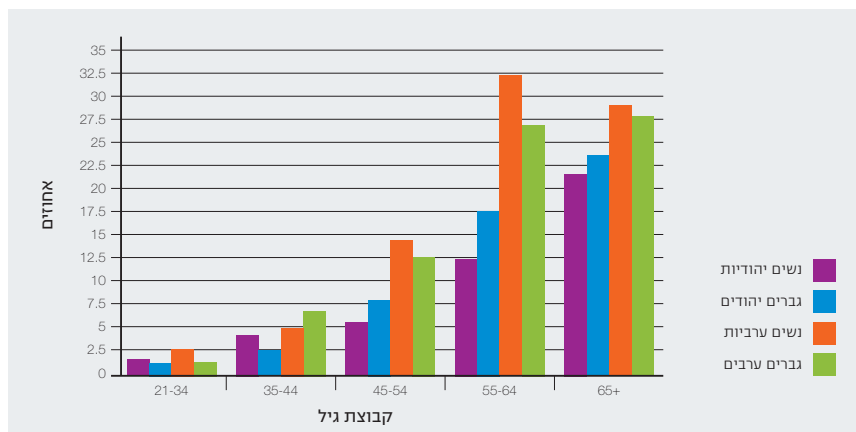
יצד משפיעה החשיפה למזהמים אורגניים עמידים על בריאותנו?

מחקרים קושרים בין חשיפה למזהמים אורגניים



סוכרת בישראל: מחלה במגמת עלייה

ד"ר עפרה קלטר-ליבוניץ, מנהלת היחידה למחלות לב וכלי דם, מכון גרטנר



גרף 2 שכיחות מחלת הסוכרת באוכלוסייה היהודית ובאוכלוסייה הערבית לפי גיל ומין (מתוך נתוני סקר בריאות לאומי בישראל 2007-2010, מלב"ם)

שהם חולי סוכרת בקרב ילידי ישראל ועולים מברית המועצות לשעבר (שעלו משנת 1990 ואילך) נמוך במעט משיעורם בקרב יוצאי אסיה ואפריקה. שיעורי הימצאות הסוכרת באוכלוסייה הערבית הבוגרת בישראל (בעיקר סוכרת מסוג 2) גבוהים במידה ניכרת מבקרב האוכלוסייה היהודית, בעיקר בקרב נשים (גרף 2).

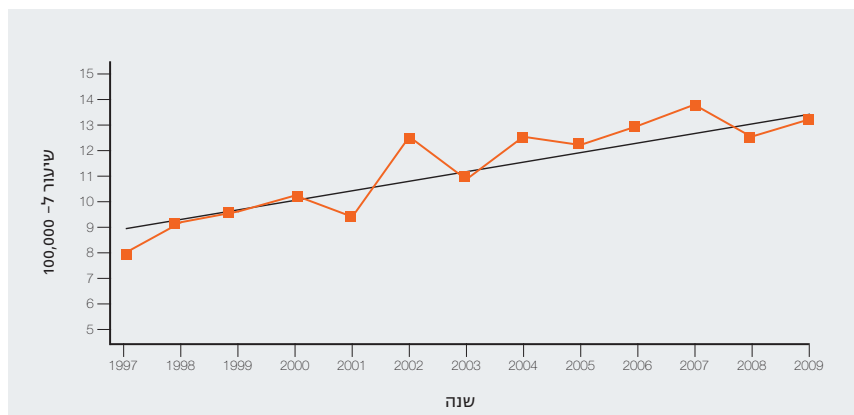
סיכום והמלצות

העלייה במספר חולי הסוכרת בישראל מחייבת חשיבה ופעולות מערכתיות המיועדות בראש ובראשונה להפחתה משמעותית של גורמי סיכון בני מניעה, כגון אורח חיים יושבני (sedentary lifestyle), עודף משקל והשמנה.

בד בבד ראוי לקדם מחקר שיזהה ויכמת עוד גורמים סביבתיים הקשורים בסיכון למחלת הסוכרת (מסוג 1 ומסוג 2), כדי להרחיב את פוטנציאל המניעה.

למרות השיפור הניכר באיזון הסוכרת והירידה בסיבוכים ארוכי טווח, עדיין יש פערי תחלואה גדולים בין קבוצות שונות באוכלוסייה הישראלית. צמצום הפערים האלה מצריך הקצאה הולמת של משאבים ושימוש בשיטות מבוססות ראיות להשגת איזון מטבולי הולם, לגילוי ולטיפול מוקדם בסיבוכי המחלה.

בשנים 1997-2009 (גרף 1), ובעיקר בקרב בני 40-49 מספר הבוגרים המדווחים שהם חולי סוכרת בישראל הוכפל במהלך 25 השנים האחרונות. בשנת 2008 היו שיעורי הימצאות הסוכרת באוכלוסייה הבוגרת בישראל (רובם חולים בסוכרת סוג 2) 8.7% בקרב נשים ו-10.2% בקרב גברים. האומדן העולמי באותה שנה היה 9.2% בקרב נשים ו-9.8% בקרב גברים. באוכלוסייה היהודית שיעור הבוגרים המדווחים



גרף 1 מגמות בהיארעות סוכרת מסוג 1 בישראל, 1997-2009 (מתוך דו"ח הרישום לסוכרת מסוג 1, 2011, מלב"ם)



מחיר ההשמנה בילדים

פרופ' שלומית שליטין, המכון לאנדוקריןולוגיה וסוכרת, בית החולים שניידר

הופעה של התבגרות מינית מוקדמת עם קידום בגיל העצמות ואפשרות לקיפוח בגובה הסופי.

תפקידה של רקמת השומן בהיווצרות סיבוכי השמנה

אפשר לחלק את רקמת השומן לשתי תת-קבוצות: רקמת השומן התת-עורית ורקמת השומן הבטנית העמוקה. יש הבדל בתפקוד בין שני הסוגים של תאי השומן.

ישנם תהליכים הפעילים ברקמת השומן העמוקה יותר מברקמת השומן התת-עורית, למשל – תהליך ההחרדה של טריגליצרידים לתוך תא השומן, וכן תהליך הזירוז של פירוק השומן בתגובה לאותות ממערכת העצבים. כמו כן תאי השומן העמוקים נוטים להיות עמידים לאינסולין יותר מתאי השומן התת-עוריים. רקמות אלו שונות זו מזו גם ביכולת לייצר אדיפוקינים ואדיפונקטין: רקמת השומן הבטנית מפרישה רמות גבוהות יותר של אדיפוקינים ורמות מופחתות של אדיפונקטין. אדיפוקינים מעורבים בתהליכים דלקתיים ואילו אדיפונקטין תורם להגנה על כלי הדם. לכן במצב של השמנת יתר, המלווה בעלייה ברקמת השומן הבטנית, מופרשות רמות גבוהות יותר של אדיפוקינים מסוימים וכן חומצות שומן חופשיות. רמות גבוהות של אדיפוקינים גם מעלות את הסיכון להתפתחות מחלת הסוכרת מסוג 2 ומחלת כלי דם כללית.

עלייה בריכוזן של חומצות שומן חופשיות משפיעה על הסיכון הקרדיו-מטבולי ועל הנטייה לעודף טריגליצרידים (דיסליפידמיה). היא גורמת גם לעמידות לאינסולין שהיא מקור לרבים מסיבוכי ההשמנה.

היום הם מקרי סוכרת מסוג 2. בארץ שיעור הסוכרת מסוג 2 בילדים ומתבגרים מכלל מקרי הסוכרת עדיין קטן, אך בעשור האחרון ניכרת מגמת עלייה של נתון זה. בעבודה שבוצעה בארץ בילדים ובמתבגרים הסובלים מהשמנה נמצאה שכיחות של 13.5% באי סבילות לסוכרים (IGT) ושכיחות של 81.2% בעמידות לאינסולין (על-פי בדיקות גלוקוז ואינסולין בצום). חשוב לזכור שלפני הופעתה של מחלת הסוכרת מסוג 2 יש שלב של עמידות לאינסולין ואי סבילות לסוכרים. שלב זה בדרך כלל הפיך – עם היירידה במשקל, ולכן יש חשיבות לזיהוי ולטיפול מוקדם בתופעה זו.

בעשורים האחרונים הפכה ההשמנה של ילדים ומבוגרים למגפה בעולם המערבי.

כבד שומני

תופעת הכבד השומני מתוארת בשיעורים משתנים אצל ילדים ומתבגרים הסובלים מהשמנה, אך במצב של השמנה חמורה שכיחותה עולה. תופעה זו מתבטאת בכאבי בטן לא ספציפיים ולעיתים אסימפטומטיים, הפרעה באנזימי כבד והדגמה של הצטברות שומן בכבד באולטרה סאונד. התופעה יכולה להחמיר עד כדי פיברוזיס כבדי עם שחמת כבד. הפחתה במשקל יכולה להביא לשיפור. שכיחות כבד שומני בקרב מתבגרים שמנים בארץ – כ-60%. נמצא מתאם בין שכיחות התופעה וחומרתה ובין דרגת ההשמנה ודרגת העמידות לאינסולין.

התבגרות מינית מוקדמת ותסמונות השחלות הפוליציסטיטיות

השמנה קשורה בהופעה של היפראנדורגניזם (הפרשה מוגברת של הורמונים אנדרוגניים שיכולים לגרום לשעירות מוגברת, לאקנה ולהפרעות במחזור הווסת) בבנות מתבגרות, עם עלייה בסיכון לסבול מתסמונות השחלות הפוליציסטיטיות. התסמונות עצמה מוחמרת בנוכחות השמנה, ועם ירידה במשקל יש הקלה בכמה ממאפייני התסמונות. בילדים עם השמנה תוארה

בעשורים האחרונים הפכה ההשמנה של ילדים ומבוגרים למגפה בעולם המערבי, והיא נפוצה בכל השכבות הסוציו-אקונומיות. גם בישראל הנתונים מצביעים על עלייה ניכרת בשיעורי ההשמנה. ההערכה היא ש-15–20 אחוזים מהמתבגרים בישראל סובלים מעודף משקל. אמנם לא כל מבוגר שמן היה ילד שמן, אך מתבגר שמן נתון בסיכון גבוה להפוך למבוגר שמן ובסיכון לתחלואה ולתמותה בשכיחות גבוהה בגיל הבוגר.

אטיולוגיה של השמנה

נראה שהגורמים להשמנה טמונים בשילוב בין גנטיקה וסביבה, שילוב המשפיע על מנגנוני צריכת המזון ו"בזבוז" האנרגיה. מבחינה גנטית, אם בימים קדומים היה לרקמת השומן תפקיד במלחמת הקיום – בהיותה מאגר אנרגיה לעתות רעב, הרי כיום, כשהמזון זמין ואורח חיינו פחות פעיל, הפך יתרון זה לחיסרון. כיוון שבעשורים האחרונים לא התחוללו שינויים גנטיים שיכולים להסביר את העלייה התלולה בשיעור הסובלים מהשמנת יתר, סביר להניח כי לסביבה תרומה משמעותית למגמה זו.

סיבוכי השמנה

השמנה היא מדד חשוב לבריאותם של בני נוער, בהווה ובעתיד. מספר רב של עבודות הראה קשר בין השמנה בגיל הנעורים לבין השמנה ותחלואה הנובעת ממנה בחיים הבוגרים. למשל, השמנה קשורה בקיצור תוחלת החיים – ככל שהיא מתחילה בגיל צעיר יותר, כך יורדת תוחלת החיים. נמצא קשר ישיר גם בין עלייה במדד מסת הגוף (BMI) לבין גורמי סיכון לתחלואה קרדיו-וסקולרית, כגון יתר לחץ דם, הפרעה בפרופיל השומנים בדם או עמידות לאינסולין. נוסף על כך דווח שנוכחות גורמי סיכון קרדיו-וסקולריים בתקופת הילדות קשורה לשכיחות תחלואה קרדיואלית בחיים הבוגרים.

השמנה ותחלואה מטבולית

בד בבד עם עלייה בתחלואה עקב השמנה, נצפתה גם עלייה בתחלואה של סוכרת מסוג 2 בקרב ילדים ומתבגרים. בכמה ממדינות העולם, ובייחוד בארצות הברית, כ-20% ממקרי הסוכרת בילדים בני 10–19

מקורות

רשימת המקורות המלאה באתר הקרן, "עלון בריאות הסביבה".

- (1) Freedman, D.S., et al (2007). Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: The Bogalusa heart study. *The Journal of Pediatrics*, 150, 12-17.
- (2) Liese, A.D., et al (2006). The burden of diabetes mellitus among US youth: Prevalence estimates from the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics*, 118, 1510-1518.
- (3) Schwimmer, J.B., et al (2006). Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics*, 118, 1388-1393.
- (4) Shalitin, S., et al (2005). Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents referred to a tertiary care center in Israel. *International Journal of Obesity*, 29, 571-578.

מחזית המדע

חקר הקשר האפשרי בין חשיפה למזהמים סביבתיים, סוכרת והשמנת יתר עדיין בראשית דרכו, אך הוא תופס תאוצה. להלן תקצירים של שני מחקרים עדכניים בנושא:

1

מספר המחקרים הקושרים בין זיהום אוויר ומחלת הסוכרת הולך וגדל. ממצאי מחקרים אפידמיולוגיים מראים כי חשיפה לאורך זמן לזיהום אוויר שמקורו בתחבורה היא גורם סיכון להתפתחות סוכרת מסוג 2 וכן לסיבוכים בקרב הסובלים ממנה. קשרים בין זיהום אוויר לעלייה בתנגודת לאינסולין נמצאו במבוגרים ובילדים כאחד.

חשיפה לזיהום אוויר מתחבורה ותנגודת לאינסולין אצל ילדים

מחקר חדש שנערך בגרמניה מראה שילדים החשופים באזור מגוריהם לזיהום אוויר תחבורתי גבוה נתונים בסיכון מוגבר לפתח תנגודת לאינסולין. על-פי מחקרים עדכניים, חשיפה לזיהום אוויר מתחבורה משפיעה על ההתפתחות וההחמרה של טרשת העורקים, ככל הנראה באמצעות עקה חמצונית שיטתית ודלקת שלא על רקע זיהומי. מנגנוני יסוד ביולוגיים אלה מעורבים גם בהתפתחות של סוכרת מסוג 2, בייחוד בנוגע להחמרה בתנגודת לאינסולין. למזהמי האוויר השונים רמת רעילות שונה, אך כולם נחשבים מחמצנים חזקים הפועלים במישרין על שומנים וחלבונים, ובעקיפין – באמצעות הפעלה של מנגנוני חמצון תוך-תאיים.

החוקרים עקבו אחר 397 ילדים בני עשר וביצעו בדיקות דם בצום במהלך המעקב. רמת החשיפה לזיהום אוויר של כל ילד נקבעה באמצעות ניתוח של פליטות תחבורה באזור מגוריו בעת לידתו, של צפיפות האוכלוסין בו ושל שימושי הקרקע באזור (LUR). הקשר בין זיהום אוויר לתנגודת לאינסולין חושב באמצעות מודלים שהביאו

בחשבון גורמים מתערבים שונים, בהם מדד מסת הגוף (BMI) ועישון פסיבי בסביבה הביתית. כל המודלים הראו שרמות התנגודת לאינסולין היו גבוהות יותר אצל ילדים שהיו חשופים לרמות גבוהות יותר של זיהום אוויר. כמו כן נמצא קשר ליניארי עקבי בין עלייה ברמות חנקן דו-חמצני (NO₂) וחלקיקי חומר קטנים מ-10 מיקרומטר לעלייה בתנגודת לאינסולין. גם מידת הקרבה של המגורים לכביש ראשי הגבירה את התנגודת לאינסולין באופן ליניארי. עוד הסיקו החוקרים מהתוצאות שהערכת החשיפה בכתובת המגורים בזמן לידתו של הילד עשויה להיות גורם מעריך טוב לחשיפה בזמן התפתחותו ברחם ובילדות המוקדמת. זהו ממצא חשוב מאחר שבתקופת התפתחות זו ילדים פגיעים יותר והם מבליים את רוב זמנם בבית.

מקור

Thiering, E., et al. (2013). Long-term exposure to traffic-related air pollution and insulin resistance in children: Results from the GINIplus and LISAplus birth cohorts. *Diabetologia*, 56(8), 1696-1704.

2

מחקרים העוסקים בחשיפה לכימיקלים סינתטיים ובקשר בין חשיפה זו לסוכרת, ולהשמנת יתר מתמקדים כיום לא רק בחשיפה למזהמים אורגניים עמידים – הם בוחנים מגוון של כימיקלים סינתטיים שאנו חשופים להם בחיי היומיום, ובכלל זה כימיקלים פריקים כגון BPA ופתלאטים. כימיקלים אלו אינם מצטברים בגוף ולכן הערכת החשיפה אליהם היא אתגר מחקרי.

ריכוזי מטבוליטים של פתלאטים בשתן וסוכרת אצל נשים מהסקר הלאומי האמריקני לבריאות ותזונה (NHANES) 2001 – 2008

מחקר שפורסם בספטמבר 2012 ניתח ריכוזי מטבוליטים של פתלאטים בדגימות שתן של 2,350 נשים בטווח הגילים 20–79 שדיווחו כי הן חולות בסוכרת. לאחר שהביאו בחשבון משתנים מתערבים, כגון מעמד חברתי-כלכלי, תזונה, היקף ומסת גוף, הגיעו החוקרים לידי מסקנה שהסיכון לחלות בסוכרת בקרב נשים שאצלו נמצא ריכוז גבוה של מטבוליטי פתלאטים בשתן היה כמעט כפול מבקרב נשים שאצלו נמצא ריכוז נמוך.

פתלאטים הם קבוצה של כימיקלים הנמצאים במוצרים רבים. הם משמשים חומרים מגמישים וממסים בארזות מזון, אפשר למצוא אותם במוצרי טיפוח שם הם מאריכים את זמן הניחוח, בחומרי ריצוף ובמוצרים תעשייתיים אחרים. בחמישים השנים האחרונות יש עלייה בייצור הפתלאטים, ואנו נחשפים להם כמעט בכל מקום. אצל יותר מ-75% מתושבי ארצות הברית התגלו בשתן ריכוזים ניתנים לאיתור של מטבוליטים רבים של פתלאטים. מחקרים עדכניים מלמדים שפתלאטים עלולים לשבש את חילוף החומרים ואת תהליך ייצורם של תאי השומן על-ידי

היקשרות לקולטני PPAR אלפא האחראים לוויסות מטבוליזם של גלוקוז, ולקולטני PPAR גמא האחראים לייצור תאי שומן. החוקרים מצאו גם קשר בין מטבוליטים מסוג DEHP לבין תנגודת לאינסולין בקרב נשים שלא דיווחו כי אובחנה אצלן סוכרת. מאחר שתנגודת לאינסולין קודמת פעמים רבות לסוכרת מסוג 2, הממצאים מצביעים על כך שמטבוליטים אלו עשויים להגביר את הסיכון לסוכרת מסוג 2 באמצעות השפעה על ההתפתחות של תנגודת לאינסולין. עוד מצאו החוקרים שיש קשר בין סוגים נוספים של מטבוליטי פתלאטים לבין סיכון גבוה לסוכרת, לרמות גלוקוז בצום ולתנגודת לאינסולין.

מקור

James-Todd, T., et al. (2012). Urinary phthalate metabolite concentrations and diabetes among women in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001–2008. *Environmental Health Perspectives*, 120(9), 1307-1313.



הקרן לבריאות וסביבה
Environment and Health Fund



פעולות הקרן לבריאות וסביבה

מצגות והרצאות מכנס מזהמים סביבתיים, סוכרת והשמנת יתר

אחד מנושאי המחקר העכשוויים בבריאות וסביבה עוסק במזהמים סביבתיים כגורמי סיכון לסוכרת והשמנת יתר. בכנס השנתי של הקרן לבריאות וסביבה לשנת 2013 נשאו דברים חוקרים מובילים בתחום מחו"ל, בהם פרופ' ברוס בלומברג, מומחה לביולוגיה התפתחותית וביולוגיה של התא. פרופ' בלומברג היה שותף לפיתוח תאוריית האוביסוגנים. בכנס הרצה גם פרופ' ג'ואל שוורץ, אפידמיולוג סביבתי בעל מוניטין בינלאומי החוקר את ההשפעה של זיהום אוויר על חולי סוכרת.

לתכנית, מצגות והרצאות מהכנס –
היכנסו לאתר הקרן

מענקים למחקרי חלוץ (pilot) לשנת 2014

מטרת המענקים החד-שנתיים של הקרן היא לסייע למדענים ישראלים בתחום הבריאות והסביבה לקבל נתונים ראשוניים – בסיס לחיזוק הצעת מחקר חדשנית שתוגש לגופים אחרים, כגון האיחוד האירופי או המכון הלאומי למדעי בריאות וסביבה (NIEHS) בארצות הברית.

קול קורא למענקים חד-שנתיים
למחקרי חלוץ יתפרסם במהלך
חודש ינואר 2014

מלגות ללימודים מתקדמים / השתלמות בחו"ל לשנת 2014

הקרן לבריאות וסביבה תעניק עד שתי מלגות לבעלי תואר PhD או MD להשתלמות בטוקסיקולוגיה של סביבה ובריאות בתכנית הלאומית לטוקסיקולוגיה (NTP) של המכון הלאומי האמריקני למדעי בריאות וסביבה (NIEHS). המכון הלאומי למדעי בריאות וסביבה הוא גוף מוביל בקביעת סדר עדיפויות ובמחקר בנושאים של סביבה והשפעתה על בריאות האדם.

מועד אחרון להגשת בקשות: יום ראשון,
2 בפברואר, 2014



הקרן לבריאות וסביבה (ע"ר)

רחוב רבקה 11 ירושלים 9346117 • טלפון: 02-6738478 • פקס: 02-6749780

מידע נוסף על פעולות הקרן באתר: www.ehf.org.il

חפשו אותנו גם בפייסבוק

תרגום: ד"ר מיכל שוסטר, ד"ר שרי רוזן

הפקה: נעמה שילוני

קונספט ועיצוב גרפי: נאווי+שירה

עורכת: ד"ר שרי רוזן

עריכה לשונית: ורדה בן-יוסף

עריכה מגזינית: ד"ר נעמי מנדל-לוי, מאיה שדה