

מנגנונים אפיגנטיים במודלים של כאב כרוני - יעד טיפולי חדש?

תקציר:

בשנים האחרונות מתגברות העדויות על החשיבות של מנגנונים אפיגנטיים בהתפתחות כאב כרוני. מנגנונים אלו גורמים לשינויים עדינים על גבי הדנ"א וההיסטונים בתאי המערכת הסנסורית, מביאים לשינוי בביטוי הגנומי, ללא שינוי ברצף הגנומי, ומעצבים באופן זה את התגובה הפיזיולוגית לפגיעה. הבנת תהליכים אלו פותחת דלת לפיתוח תרופות חדשות לטיפול בכאב ולמניעת התפתחות כאב כרוני. בסקירה זו נציג את המנגנונים האפיגנטיים הנחקרים היום בתחום הכאב ואת הפוטנציאל הטיפולי הטמון בהם.

סער אניס^{2,1}
אמנון מוסק^{3,2,1}

¹המחלקה לנירולוגיה, מרכז רפואי סוראסקי, תל אביב
²הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב
³מרפאת כאב ראש, מרכז רפואי סוראסקי, תל אביב

אפיגנטיקה; כאב דלקתי; כאב נירופתי; מעכבי HDAC; מתילציה של דנ"א; אצטילציה של היסטונים.
:KEY WORDS
:מילות מפתח
Epigenetics; Inflammatory pain; Neuropathic pain; HADC inhibitors; DNA methylation; Histone acetylation

הקדמה

כאב הוא אחת התלונות הרפואיות הנפוצות ביותר, הפרעה שיכולה לגרום למגבלה תפקודית משמעותית, עם פגיעה באורח החיים, בתעסוקה, בקשרים חברתיים וברווחה הנפשית. כאב מוגדר כחווייה תחושתית ורגשית, בלתי נעימה, הקשורה לנזק ממשי או פוטנציאלי לרקמות, או המתוארת במונחים אלה [1]. כאב כרוני מוגדר כך אם הוא נמשך מעבר לזמן המשוער של החלמת רקמות שניזוקו, ואם משך הזמן הוא מעל שלושה חודשים [2]. שכיחות הכאב הכרוני בעולם המערבי כולל בישראל עומדת על כ-20%, משמעות הדבר היא כי כמיליון ישראלים סובלים מכאב כרוני המחייב התייחסות רפואית [3]. ככל שהגיל מבוגר יותר, כך עולה שכיחות התופעה: עד 50% מהקשישים סובלים מכאב כרוני. במחקר שפורסם ב-IMAJ בשנת 2008 על ידי Neville וחב' [4], נערך סקר טלפוני אקראי בקרב יותר מ-3,000 חולי 'קופת חולים כללית'. שיעור של כ-46% מהם דיווחו כי סבלו בחצי שנה האחרונה מכאב כרוני שהוגדר ככאב שהמשיך בצורה רציפה מעל שלושה חודשים. המקומות השכיחים היו גב (32%), גפיים (17%), וראש (13%).

הפתופיזיולוגיה של כאב מאופיינת בריגוש יתר של קולטנים נוסיספטיביים. כאשר ריגוש היתר נגרם כתוצאה מנזק לרקמות היקפיות ומיצירת דלקת משנית הוא קרוי כאב דלקתי (Inflammatory pain). לחלופין, אם ריגוש היתר נובע מהסתגלות פתולוגית במערכת העצבים ההיקפית או המרכזית, הוא קרוי כאב נירופתי (Neuropathic pain). הכלים המצויים בידינו כיום להתמודדות עם כאב נותנים מענה חלקי בלבד להפרעה רחבה זו. בעוד שעם כאב חד ניתן להתמודד בהצלחה טובה יחסית בטיפול תרופתי, הרי שיכולת ההתמודדות עם כאב כרוני עדיין מצומצמת, וחולים רבים נותרים עם תסמונת כאב שגורמת להם למוגבלות קשה. לכן, נודעת חשיבות רבה לפיתוח אמצעי טיפול נוספים, והמנגנונים האפיגנטיים מסתמנים ככיוון אפשרי למטרה זו.

אפיגנטיקה היא תחום מדעי העוסק בשינויים מורשים בביטוי הגנים שאינם מערבים שינויים ברצף הדנ"א, כלומר שינוי בפנוטיפ ללא שינוי בגנוטיפ. המנגנונים האפיגנטיים משפיעים על המנגנון

האחראי לביטוי הגנים ובכך גורמים לשינוי בביטוי הגנטי גם ללא שינוי ברצף הדנ"א (ועל כן נקראים Epi-genetics = מעל הגנים). התהליכים האפיגנטיים המוכרים ביותר כוללים מתילציה של דנ"א (DNA methylation); אצטילציה, מתילציה או פוספורילציה של היסטונים; וביטוי של מיקרו-רנ"א (microRNAs or miRNAs). מנגנונים אלו הם דינמיים ומגיבים לשינויים סביבתיים, ועל כן מייצגים את יחסי הגומלין המורכבים בין אורגניזם לסביבה. נמצא כי פגיעה בעצבים היקפיים מובילה לשינויים בהעברה הסינפטית בקרן האחורית של חוט השידרה (Dorsal horn) ונמצאות במתאם לשינויים בביטוי גנים (Gene expression) [6]. שינויים דומים בביטוי גנים ובמנגנונים אפיגנטיים נמצאו גם באזורים "גבוהים" יותר במערכת העצבים המרכזית, הרחק מאזור הפגיעה הראשוני, כגון בקליפת המוח ואף באזורים במוח שאינם מעורבים ישירות בעיבוד המידע הסנסורי כגון אזורים במערכת הלימבית [5]. שינויים אלו יכולים להוות את הבסיס להתפתחות כאב כרוני. בסקירה הנוכחית, מדווח על מנגנונים אפיגנטיים היכולים לספק הסבר מניח את הדעת לתהליך יצירת שינויים ארוכי טווח בביטוי גנטי במערכת העצבים המרכזית, משנית לפגיעה היקפית. שינויים אלו יכולים להיות בסיס להתפתחות כאב כרוני הנמשך מעל הזמן המצופה לריפוי הרקמה הפגועה. בהתאם, מלמדות עדויות ממחקרים, כי על ידי התערבות ובליימת תהליכים אלו, ניתן לשנות את הביטוי הגנטי הקשור להשראת כאב ובכך למנוע כאב כרוני.

מנגנונים אפיגנטיים של כאב כרוני בחוט השידרה

- **מתילציה של דנ"א והיסטונים (DNA and Histone methylation)** - מתילציה של דנ"א היא מנגנון אפיגנטי המביא לדיכוי שעתוק, כלומר מסכל יצירת מולקולת רנ"א שליח מרצף הדנ"א, ובכך מונע הפקת חלבון מהגן. בתהליך המתילציה של דנ"א נקשרת קבוצת מתיל לחומצת גרעין, לרוב, באתרי CpG (ציטוזין-פוספט-גואנין) הנמצאים בקדמים (Promoters) של הגנים. מתילציה על ידי החלבון Methyl-CpG-binding protein 2 (MeCP2) באזור זה מפריעה לגורמי שיעתוק (Transcription factors) להקשר על גבי הקדם של הגן, וכך נמנעים שעתוק

כחזוק לממצאים אלו, הוכח כי חומצה ולפרואית, הניתנת כטיפול בכפיון (Epilepsy) והיא מעכב לא סגולי של HDAC, הפחיתה בעילות אלודיניה בדגם של כאב נירופתי בחולדה [11]. הוכח, כי מעכבי HDAC (מעכב דה-אצטילציה) מועילים גם לכאב דלקתי. הזרקת CFA בעכברים גרמה לעלייה בביטוי של HDAC2 בקרן האחורית של חוט השדרה, ומתן מעכבי HDAC כגון Suberanilohydroxamic acid (SAHA) (Trichostatin A) הפחיתו את הריגוש הנוסיספטיבי הנגרם כתוצאה מהשראת הכאב הדלקתי [10]. נתונים אלו, הנאספים בשנים האחרונות, מצביעים על כך שפיתוח מעכבים לאיזופורמים של HDAC יכולים להיות בסיס לפיתוח תרופות למניעת כאב נירופתי ודלקתי כרוני.

במחקר שפורסם על ידי Moloney וחב' [12], נבדקה השפעתה של עֵקָה שנחווה בשלב מוקדם בחיים, על התפתחות ריגוש יתר ויסצרלי בגרות, והאם טיפול במנגנון אפיגנטי יכול לטפל בתסמינים אלו. במחקר נלמדו חולדות שעברו "הפרדה אימהית" בגיל הינקות ליצירת עקה. התנהגות כאב וחרדה נמדדו על ידי מדדי מתן צואה בתנאי דחק ועל ידי התנהגות כאב בעת הרחבת בלון בחלחולת (רקטלי).

החיות טופלו במעכב HDAC inhibitors (SAHA), שהוזרק לצפק (Peritoneum) החולדות לאחר יצירת העֵקָה. נמצא שחיות שעברו הפרדה אימהית חוו מצב של עקה ורגישות יתר ויסצרלית שהתבטאה במדדי הכאב והחרדה לעומת חיות שלא עברו הפרדה אימהית. בנוסף מצאו החוקרים, שהחיות שטופלו ב SAHA לא סבלו מעקה או מחרדה בהשוואה לאלו שלא טופלו. חשיבות מחקר זה כפולה: הממצאים מלמדים שעקה בגיל ינקות יכולה להביא להתפתחות תסמינים של ריגוש יתר ויסצרלי

ומצביעים על כך ששינוי אפיגנטי עשוי להיות המנגנון להתפתחות ריגוש ויסצרלי. החוקרים מעלים את ההשערה, שזהו המנגנון שבו מתפתחת תסמונת המעי הרגיש. בנוסף מציגים החוקרים מנגנון טיפול המערב את המנגנונים האפיגנטיים; מנגנון זה יכול למנוע שינויים כרוניים העשויים להתפתח על ידי עקה בילדות ולמנוע התפתחות תסמינים בגיל המבוגר.

● **פעילות מיקרו-רנ"א (miRNA) – הן מולקולות רנ"א חד סליליות** באורך של 21–23 נוקלאוטידים, שאינן מקודדות לחלבון ולהן תפקיד חשוב בוויסות גנים. בתהליך השעתוק נוצרת מולקולת רנ"א-שליח (mRNA – Messenger RNA) לפי תבנית מולקולת הדנ"א, שעליה ייבנה החלבון בריבוזום. מולקולת miRNA יכולה להיקשר למולקולת mRNA ולהביא לסילוקה באמצעות פירוק, ובכך לבטל את יצירת החלבון. הפוטנציאל של miRNA בביצוע רגולציה של גנים מעלה את אפשרות של שימוש בהן לצרכי טיפול. קשר ראשוני בין miRNA וכאב נמצא בעבודה שבה בוצעה מחיקה (Deletion) של DICER, אנזים המעורב בעיבוד של miRNA (DRG – dorsal root ganglion). מחיקה של האנזים הביאה לירידה בהתנהגות כאב דלקתי כרוני בדגם עכבר תוך שמירה על תחושות כאב חד [13]. מסקנת החוקרים היא, שפגיעה במנגנון השעתוק על ידי פגיעה ביכולת הייצור של

הגן ויצירת החלבון ממנו. מאידך, פוספורילציה של MeCP2 מובילה לניתוקו מאתר CpG ובכך מאפשרת את שעתוק הגן. בדגם כאב דלקתי בחולדה, המושרה על ידי הזרקה תת עורית לכף היד-רגל או שריר המסטור של חומרים מעוררי דלקת כגון Formalin, או Freund's adjuvant (CFA), הודגמה עלייה בפוספורילציה של MeCP2 בקרן האחורית של חוט השדרה כ-30 דקות מהזרקה [6].

במקביל, על ידי שימוש בפלטפורמה של מארג ביטוי גנים (Gene expression microarray) בנקודות שונות במהלך השראת הכאב, הוכחה עלייה בשעתוק גנטי של מולקולות הקשורות בכאב, שעד אז דוכא על ידי MeCP2. ירידה בביטוי MeCP2 הודגמה גם בדגם של כאב נירופתי בחולדה, המושרה על ידי חיתוך כירורגי של עצב היקפי (כמו עצב השת) בחולדה [7]; ממצא זה מחזק את ההשערה שתהליכים אלו מעורבים בפתופיזיולוגיה של כאב. המסקנה היא כי אובדן תפקוד של MeCP2 בקרן האחורית של חוט השדרה מקושר עם שינויים ראשוניים בעיבוד המרכזי של כאב ובהתאם, חסימת אתר זה יכולה להיות כיוון אפשרי בטיפול בכאב.

תהליכי מתילציה יכולים להשפיע על ביטוי גנטי לא רק דרך הדנ"א. היסטונים הם החלבונים האחראים לאריזתו הצפופה של סליל הדנ"א. יש חמישה סוגים של חלבונים היסטוניים: H2A, H2B, H3, H4 היוצרים מבנה המכונה נוקלאוזום, סביבו מלופף סליל הדנ"א וחלבון H1 המקשר בין הנוקלאוזומים. בזכות הליפוף הסבוך של דנ"א סביב ההיסטונים, יכולה מולקולת דנ"א, שאורכה כ-1.8 מטר, להיחסל לתוך גרעין התא. מתילציה של היסטונים מתרחשת על ידי הוספת קבוצת מתיל על זנב החלבון. בדומה למתילציה של דנ"א, מידת המתילציה של היסטונים יכולה למנוע או לעודד שעתוק גנים, מאחר שככל שסליל הדנ"א דחוס יותר, כך פוחת הסיכוי לקשירת גורמי שעתוק ופוחתת בעקבות זאת יכולת הביטוי של הגן.

קשירת עצב השת בדגם נירופתי בעכבר [8] הובילה לירידה במתילציה של היסטון H3 באזור החומצה האמינית ליזין 27 (H3K27me3), הממוקם בפרומוטר של הגן ל-Monocyte chemotactic protein-3 (MCP-3). הירידה במתילציה הובילה לעלייה משמעותית בביטוי MCP3, שהוא ציטוקין פרו דלקתי, ונמשכה שבועיים לאחר קשירת העצב. מנגד, דיכוי ציטוקין זה באמצעות מתן של נוגדן anti MCP-3 לתוך חלל השידרה, הפחית בצורה משמעותית את הכאב הנירופתי בעכבר. משמעות הדבר היא, כי שינוי במתילציה של היסטונים עשוי להוביל לעלייה בשעתוק של ציטוקינים פרו-דלקתיים ובכך לתווך את יצירת תסמונת הכאב לאורך זמן.

● **אצטילציה/דה אצטילציה של היסטונים (Histone acetylation/deacetylation) – ניתן לעודד שעתוק גנטי באמצעות הוספת קבוצת אצטיל (אצטילציה) להיסטונים. הוספת קבוצת האצטיל מתווכת על ידי Histone acetyltransferases (HATs) ובאופן דומה, דה-אצטילציה של היסטונים על ידי Histone deacetylases (HDACs) תוביל לירידה בשעתוק הגנטי. בדגם של כאב נירופתי בעכבר על ידי קשירת עצב ספינלי, נצפו עלייה בביטוי של אנזים מקבוצת HDAC וירידה באצטילציה של היסטון H3 [9]. מתן לתוך חלל השידרה (Intra thecal) של Baicalin, שהוא חוסם HDAC, מנעה את הירידה באצטילציה של היסטון H3 ואת העלייה של HDAC בקרן האחורית של חוט השידרה, והושגה הקלה במדדי כאב עם ירידה בהיפראלגזיה ובאלודיניה. תוצאות דומות דווחו על ידי מספר קבוצות בעקבות מתן מעכבי HDAC שונים [5,10].**

טבלה 1:

מנגנונים אפיגנטיים בפתוגנזה של כאב כרוני וטיפולים מוצעים לשיכון כאב

מנגנון אפיגנטי	אופן תיווך הכאב	טיפול מוצע
DNA methylation	• עלייה בפוספורילציה של MeCP2 מובילה לעלייה בשעתוק מולקולות מתווכות כאב בחוט השדרה (6)	
Histone methylation	• ירידה במתילציה באזור הפרומטר של גן MCP-3 מובילה לעלייה בשעתוק ציטוקינים פרודלקטיים ובתיווך כאב לאורך זמן (8)	• חסימה של הציטוקין מעודד הדלקת MCP-3 באמצעות נוגדן מותאם
Histone deacetylation	• עליה בביטוי אנזים HDAC המובילה לירידה באצטילציה של היסטון H3 כמתווך ליצירת כאב כרוני (9)	• IHDAC inhibitor) Baicalin • (non-specific HDAC inhibitor) Valproic acid •
Histone acetylation	• השראת כאב דלקתי בעכבר הובילה לעלייה בביטוי HDAC2 כחלק מתווך תהליך הכאב (10) • ירידה באצטילציה של היסטונים בחוט השדרה המותני סקרלי כתוצאה מעקה בגיל צעיר הובילה לרגישות יתר ויסצרלית (12)	• *SAHA) Suberanilohydroxamic acid • • *TSA) Trichostatin • • *HDAC inhibitors
miRNA	• ירידה בביטוי של miRNA-124a (14) • עלייה בביטוי miRNA-21 ב-DRG (15) • עליה ב-miRNA-195 הובילה לעלייה בציטוקינים פרודלקטיים כגון inducible nitric oxide synthase (iNOS, TNFα, IL-1β) (14) • ירידה ב-miRNA-219 בנירונים בחוט השדרה (17)	• מודיפיקציות של ביטוי miRNA בחוט השדרה

בעבודה נוספת הודגם, כי הזרקת פורמלין לכף הרגל האחורית בדגם של כאב דלקתי הובילה לירידה בביטוי miRNA-124a בחוט השדרה במקביל להופעת הכאב, שנמשכה עד 48 שעות ולאחר מכן הרמה חזרה לטווח התקין. מתן מערכת של מעכבי miRNA 124-a שמנעו את חזרת הרמה לטווח התקין לאחר השראת כאב, הגבירה את תגובת הכאב והביאה לעלייה בביטוי של מולקולות דלקתיות המעורבות בכאב כרוני כמו IL-1β. לעומת זאת, מתן מערכת של דמוי miRNA-124-a מנע את העלייה זו במולקולות הדלקת [14] (טבלה 1).

פגעה ביכולת יצירת החלבונים והתעלות הדרושים להעברת כאב. החוקרים סבורים, כי זיהוי עתיד של ה-miRNA הייחודי לכאב, יהיה הליך אפשרי להתמקדות בטיפול במניעת כאב. עבודות נוספות תמכו בקשר בין miRNA והשראת כאב. בדגם כאב נירופתי נמצאה עלייה ב-miRNA-195 בהקשר להתפתחות אלודיניה והיפראלגזיה שהובילה להשראת ביטוי ציטוקינים פרודלקטיים כגון TNFα, IL-1β, inducible nitric oxide synthase (iNOS) בדגמים (מודלים) In vitro [14]. יחסי הגומלין בין מולקולות דלקתיות המעורבות בכאב כרוני כגון IL-1β לבין miRNA הודגמו גם במחקר שבו הוזרק IL-1β לחלל התת-עכבישי בחוט השדרה והוביל להתפתחות אלודיניה בעכברים, ובמקביל לווה בעלייה בביטוי miRNA-21 ב-DRG [15]. על סמך ממצאים אלו, נערכו מחקרים שנועדו להעריך את יעילות הטיפול ב-miRNA סגוליים בדגם כאב בעכבר. לדוגמה, החדרת נגיפים המבטאים miRNA-7a המוביל לשינוי סתגלתי של תעלות נתון תליות מתח ב-DRG של עכברים פגועים בדגם של כאב נירופתי, הפחיתה את התנהגות הכאב בצורה משמעותית [16]. בדומה לכך, לאחר שהודגם כי בדגם של כאב דלקתי הובילה הזרקת CFA לירידה ב-miRNA-219 בנירונים בחוט השדרה, ובמקביל לעלייה בביטוי CaMKIIγ (Ca2+/-) calmodulin-dependent protein kinase II-γ), הראו החוקרים כי הסתגלות שמובילה לעלייה בביטוי miRNA-219 ובהתאם לירידה בביטוי CaMKIIγ, הפחיתה התנהגות כאב וריגוש יתר של ניורונים בחוט השדרה [17].

לסיכום

כאב כרוני הוא גורם תחלואה משמעותי ברמה האישית וברמת מערכת הבריאות הציבורית. מחקרים חדשים בתחום האפיגנטיקה מציינים מנגנונים המתרחשים בתאי הקרן האחורית של חוט השדרה ובגנגליון השורש הגבי כגון מתילציה של דנ"א, אצטילציה של היסטונים ומיקרו-רנ"א, שהוכח כי הם ממלאים תפקיד מפתח בהשראה ותחזוקה של הכאב הכרוני. נתונים ראשוניים מלמדים כי הבנה רחבה יותר של התהליכים העיקריים העומדים מאחורי שינויים אפיגנטיים, יכולה להיות בסיס להבנת מנגנוני ההתפתחות של כאב כרוני לפתוח תרופות חדשניות למניעתו.

מחבר מכתב: סער אניס
דוא"ל: saaranis@gmail.com

ביבליוגרפיה

- Merskey H BN, Classification of Chronic Pain, 2nd ed, IASP Press. Seattle 1994
- Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. Pain Suppl. 1986;3:S1-S226.
- Kennedy J, Roll JM, Schraudner T & al, Prevalence of persistent pain in the U.S. adult population: new data from the 2010 national health interview survey. J Pain, 2014 Oct;15(10):979-84.
- Neville A, Peleg R, Singer Y & al, Chronic pain: a population-based study. Isr Med Assoc J. 2008 Oct;10(10):676-80.
- Descalzi G, Ikegami D, Ushijima T & al, Epigenetic mechanisms of chronic pain. Trends Neurosci. 2015 Apr;38(4):237-46.
- Geranton SM, Morenilla-Palao C & Hunt SP, A role for transcriptional repressor methyl-CpG-

- binding protein 2 and plasticity-related gene serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1 in the induction of inflammatory pain states. *J Neurosci.* 2007 Jun 6;27(23):6163-73.
7. Tochiki KK, Cunningham J, Hunt SP & Geranton SM, The expression of spinal methyl-CpG-binding protein 2, DNA methyltransferases and histone deacetylases is modulated in persistent pain states. *Mol Pain.* 8:14;2012
 8. Imai S, Saeki M, Yanase M & al, Change in microRNAs associated with neuronal adaptive responses in the nucleus accumbens under neuropathic pain. *J Neurosci.* 2011 Oct 26;31(43):15294-9.
 9. Cherng CH, Lee KC, Chien CC & al, Baicalin ameliorates neuropathic pain by suppressing HDAC1 expression in the spinal cord of spinal nerve ligation rats. *J Formos Med Assoc.* 2014 Aug;113(8):513-20.
 10. Bai G, Wei D, Zou S & al, Inhibition of class II histone deacetylases in the spinal cord attenuates inflammatory hyperalgesia. *Mol Pain.* 2010 Sep 07;6:51.
 11. Winkler I, Blotnik S, Shimshoni J & al, Efficacy of antiepileptic isomers of valproic acid and valpromide in a rat model of neuropathic pain. *Br J Pharmacol.* 2005 Sep;146(2):198-208.
 12. Moloney RD, Stilling RM, Dinan TG & Cryan JF, Early-life stress-induced visceral hypersensitivity and anxiety behavior is reversed by histone deacetylase inhibition. *Neurogastroenterol Motil.* 2015 Dec;27(12):1831-6.
 13. Zhao J, Lee MC, Momin A & al, Small RNAs control sodium channel expression, nociceptor excitability, and pain thresholds. *J Neurosci.* 2010 Aug 11;30(32):10860-71.
 14. Kynast KL, Russe OQ, Moser CV & al, Modulation of central nervous system-specific microRNA-124a alters the inflammatory response in the formalin test in mice. *Pain.* 2013 Mar;154(3):368-76.
 15. Sakai A & Suzuki H, Nerve injury-induced upregulation of miR-21 in the primary sensory neurons contributes to neuropathic pain in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013 May 31;435(2):176-81.
 16. Sakai A, Saitow F, Miyake N & al, miR-7a alleviates the maintenance of neuropathic pain through regulation of neuronal excitability. *Brain.* 2013 Sep;136(Pt 9):2738-50.
 17. Pan Z, Zhu LJ, Li YQ & al, Epigenetic modification of spinal miR-219 expression regulates chronic inflammation pain by targeting CaMKIIgamma. *J Neurosci.* 2014 Jul 16;34(29):9476-83.

כרוניקה

השיבותן של שעות השינה



במשך השבוע ובסוף השבוע על שיעור התמותה. נמצא כי אנשים בני 65 שנים ומעלה, שישנו פחות מחמש שעות לילה, הציגו שיעורי תמותה גבוהים יותר מאלה שישנו לפחות שבע שעות. לעומת זאת, כאשר שעות השינה החסרות הושלמו בסופי שבוע, פיצתה השלמה זו על החסר ולא נמצא הבדל בשיעורי התמותה. איתן ישראלי

רבים מקרב הציבור אינם מצליחים לישון מספיק שעות במשך הלילה, עקב ריבוי המטלות והעיסוקים, בעוד שמשך השינה המומלץ הוא לפחות שבע שעות לילה. אקראדט וחב' (J sleep) מצאו כי ניתן להשלים שעות שינה שחסרו במשך השבוע במהלך סוף השבוע. במחקר שנמשך 13 שנים וכלל יותר מ-43,000 איש, השוו החוקרים בין שעות השינה

כרוניקה

מזון עתיר חלבון ופעילות גופנית מגנים מאובדן שריר ומירידה בתפקוד הקשורים לגיל



הייתה קשורה לאחוז גבוה יותר של מסת שריר במהלך תשע שנות מעקב, בעיקר בקרב נשים, זאת גם ללא תלות ברמת הפעילות. בנוסף, מבוגרים פעילים גופנית בעלי צריכה גבוהה יותר של מזונות חלבוניים (מהחי או ממקור צמחי), היו מצויים בסיכון נמוך ב-35% לירידה בתפקוד הקשורה לגיל בהשוואה למבוגרים בקטגוריות הפעילות וצריכת החלבון הנמוכות ביותר. במבוגרים שאינם פעילים, צריכת חלבון גבוהה הייתה קשורה בסיכון מופחת לירידה בתפקוד (HR: 0.7; 95% CI: 0.50-1.01). לנוכח תוצאות אלה מסכמים החוקרים, כי צריכה גבוהה יותר של מזונות עשירים בחלבון לבדם, אך בייחוד כאשר משולבת תזונה כזו עם פעילות גופנית, קשורה לשימור מסת שריר ולשימור התפקוד במבוגרים (Bradlee et al. *J Gerontol A Biol Sci.* (Med. Sci. 2017; 12;73:88).

שרית עטיה

במספר מחקרים קליניים הודגם, כי תוספי חלבון מגבירים את ההשפעות של אימוני התנגדות על מסת שרירי השלד. במעט מחקרים נבדקה ההשפעה של ברות (דיאטה) עשירה בחלבון בשילוב עם פעילות גופנית על מסת שרירי השלד במבוגרים. במחקר הנוכחי התבססו החוקרים על נתונים מתוך מחקר פרמינגהם כדי להעריך את ההשפעה המשולבת של פעילות גופנית וברות עשירה במזונות שהם מקור טוב לחלבון על אחוז שרירי השלד מסך מסת הגוף ועל הסיכון לירידה בתפקוד הקשורה לגיל. הניתוחים הסטטיסטיים בוססו על מודלים שתוקנו לגיל, רמת השכלה, גובה, עישון, וצריכת פירות ודגנים. הניתוחים כללו 2,349 נכללים מ על גיל 50 שנים (1,016 גברים ו-1,333 נשים).

תוצאות המחקר העלו, כי צריכת מקורות תזונתיים העשירים בחלבון (כגון בשר, עוף, דגים, מוצרי חלב, סויה, אגוזים וקטניות)