

# CKLBM SYNDROME: CARDIO-VASCULAR-KIDNEY-LIVER-BRAIN-METABOLIC SYNDROME( OR CARDIO-VASCULAR-RENAL-HEPATIC-CEREBRAL-METABOLIC SYNDROME-CRHCM SYNDROME)

## תסמונת קרדיו-וסקולרית-כילייתית-כבדית-מוחית-מטבולית

### מחבר: ד"ר יהושע לשם

#### מבוא:

תסמונת זאת היא הפרעה מערכתית המאופיינת ביחסי גומלין סינרגיסטיים פתופיסיולוגיים בין גורמי סיכון מטבולים, הגורמים לפגיעה תת קלינית וקלינית בכלי הדם, לב, כליות, מח, וכבד. ההפרעה מתחילה עקב עודף רקמת שומן או תפקוד לקוי שלה, מתפתחת להופעת גורמי סיכון מטבולים ובהמשך להפרעות תת קליניות עד מחלות קליניות בכלי הדם, לב, כליות, כבד ומוח. קיים רצף המשכי בין שלבי התסמונת. למעלה מ-90% מהאוכלוסייה הבוגרת נמצאת באחד משלבי התסמונת. עד העשור ה-5 לחיים, היא שכיחה בקרב גברים. לאחר מכן (גיל המעבר) ההמצאות זזה בין הגברים לנשים. ככל שהאדם מבוגר יותר, קצב המעבר בין שלבי התסמונת מהיר יותר. למצב הסוציו אקונומי והמוצא יש השפעה על המצאות ומידת ההחמרה של התסמונת.

#### הגדרה ופתופיסיולוגיה:

התסמונת למעשה מתפתחת עקב עודף רקמת שומן או תפקוד לקוי שלה. מדובר בעיקר ברקמת השומן סביב האיברים הפנימיים בגוף. ידוע כבר זמן רב כי רקמת השומן איננה "סרח עודף", אלא איבר אנדוקריני המפריש מספר הורמונים הקשורים לאיברי גוף נוספים. ניתן לחלק את ההורמונים ל-2 קבוצות עיקריות:

1. הורמונים המופרשים ע"י רקמת השומן (אדיפוקינים), ואשר תפקידם לשמש כלי תקשורת של רקמת השומן עם שאר רקמות הגוף. ההורמונים החשובים הם:

א. לפטין: מכונה גם "הורמון השובע". הוא מופרש מתאי השומן, מגיע להיפותלמוס ותפקידו לדכא תאבון ולהגביר חילוף חומרים.

ב. אדיפונקטין: הורמון זה משפר את הרגישות לאינסולין ויש לו השפעה נוגדת דלקת. ככל שמסת רקמת השומן גדלה, רמתו יורדת, ועקב כך הוא תורם להתפתחות תנגודת לאינסולין.

ג. רזיסטין: גורם לעמידות ותנגודת לאינסולין, ולתהליכים דלקתיים.

#### 2. הורמונים חיצוניים לרקמת השומן ומשפיעים עליה:

א. אינסולין: מעודד כניסת גלוקוז לתאים, מעודד אגירת שומן.

ב. אדרנלין ונוראדרנלין: מופרשים בזמן פעילות גופנית ומצבים של עקה נפשית. מעודדים פירוק של תאי שומן לאספקת אנרגיה מיידית.

**ג. גלוקגון:** מופרש מהכבד כאשר רמת הסוכר נמוכה. מעודד פירוק שומן על מנת לספק חומצות שומן כמקור אנרגיה חילופי.

**ד. קורטיזול:** הורמון "הסטרס". בטווח הקצר הוא מסייע בפרוק השומן, אך רמה גבוהה שלו לאורך זמן גורמת לצבירת שומן, בעיקר שומן בטני.

במצב של **תפקוד לקוי של רקמת השומן**, הרקמה מפסיקה למלא את תפקידיה הפיסיולוגיים התקינים והופכת לגורם המקדם מצבי דלקת, לעקה חימצונית, ומחלות כפי שיפורט בהמשך. חשוב להדגיש כי תפקוד לקוי של רקמת השומן לא חייב להיות קשור למסת השומן, אלא לאיכות שלו וליכולתו לאגור אנרגיה. כלומר, גם באנשים ללא עודף משקל, עם מסת שומן תקינה, ניתן לראות תפקוד לקוי של רקמת השומן.

המאפיינים העיקריים של תפקוד לקוי של רקמת השומן כוללים:

היפרטרופיה של התאים, עקה חימצונית הגורמת להפרשת חלבוני דלקת-ציטוקינים כמו:

ALFA TNF IL6

ירידה בהפרשת אדיפונקטין, זליגה של רקמת שומן ויצירת שומן אקטופי המצטבר בכבד וגורם לכבד שומני, בשרירים, בלב, ובלבלב, עם פגיעה בתפקוד איברים הללו כולל התפתחות תנגודת לאינסולין והיפראאינסולינמיה, ובהמשך עליה ברמת הסוכר בדם עד סוכרת סוג 2.

הפגיעה הכבדית מתבטאת בשלב ראשון בהתפתחות של:

MASLD-METABOLIC DYSFUNCTION ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE

התפתחות של עמידות ללפטין, הגורם לשיבוש תחושת השובע ולאכילת יתר.

אגירת השומן נודדת מהאיזור התת עורי לתוך איזור הבטן- שומן ויסצרלי העוטף את האיברים הפנימיים עם השפעה מטבולית שלילית.

תנגודת לאינסולין ורמה גבוהה של אינסולין גורמת להפעלה מוגברת של מערכת רנין אנגיוטנסין הגורמת עליה בלחץ הדם, לשינויים טרשתיים בכלי הדם, עליה ברמות האלדוסטרון, עליה בפעילות מערכת העצבים הסימפטטית, דיספונקציה אנדוקרית, ועקב כך להתפתחות תסמונת מטבולית ובהמשך לפגיעה בתפקוד הלב, כליות, ומח.

במצב של **עודף רקמת שומן-עודף משקל עד השמנת יתר**, עודף חומצות השומן וציטוקינים דלקתיים, מפריעים לתפקוד האינסולין להכניס את הסוכר לתאים, מתפתחת תנגודת לאינסולין עם עליה ברמת הסוכר, התפתחות סוכרת, הפעלה מוגברת של מערכת רנין אנגיוטנסין. בנוסף שחרור חומצות שומן חופשיות מוגברות מרקמת השומן גורמת לכך שהכבד מייצר יותר טריגליצרידים, יותר כולסטרול "רע", ופחות כולסטרול "טוב". מצב זה תורם להתפתחות טרשת עורקים. בנוסף עודף שומן מוביל לעליה בפעילות האנזים ארומטאז, לעליה ברמת האסטרואגן וקורטיזול.

**מרכיבים חברתיים של הבריאות:** אלה כוללים את אותם מרכיבים התורמים להתפתחות התסמונת מלכתחילה, ולכן יש חשיבות רבה לזיהוי אותם מרכיבים כחלק מגישה טיפולית מניעתית להתחלת השינויים המטבוליים. בין היתר הם כוללים: מבנה אישיותי, דפוסי התנהגות, קשרים משפחתיים וחברתיים, השפעה סביבתית, ואורח חיים. מרכיבים אלו, הפסיכו-סוציאליים, הם אילו שתורמים לשינויים אפיגנטיים, כלומר לשינוי במנה הגנים, המניעים את הביטויים המטבוליים של התסמונת.

**המערכת הצירקדיאנית:** שיבושים בתפקוד השעון הביולוגי המרכזי הנמצא בהיפותלמוס, ותקשורת לקויה בינו לבין השעונים ההיקפיים- "שעוני גנים", הנמצאים בכל תא ותא בגוף בעלי החיים, גורמים להפרעות בתפקוד המטבולי, לאי התאמה בין הפרשת הורמונים לבין זמינות התאים האמורים לקלוט אותם ועקב כך להתפתחות התסמונת המטבולית עם הזמן. ( פרוט הנושא במאמר נפרד יחד עם אפיגנטיקה)

**אפיגנטיקה:** שינויים סביבתיים, חברתיים, אורח החיים האישי כולל תזונה, פעילות גופנית, צריכת אלכוהול, עישון ועוד תורמים עם הזמן לשינויים גנטיים. הם לא גורמים לשינוי ברצף שרשרת הדי אן איי, אך הם גורמים לתהליכי מתילציה בבסיס השרשרת ולתהליכי אצטילציה בהיסטונים, אותם חלבונים סביבם כרוכה שרשרת הדי אן איי. כתוצאה מכך פעילות של אותם גנים מופעלת או מופסקת לא לפי הפעולה שנועדה להם. מתילציית יתר קשורה להתפתחות מחלות ממאירות, ושיבושים בפעולת הגנים גורמים לשיבושים בהפרשות ההורמונים ויחד עם השיבושים במערכת הצירקדיאנית אחראים להתפתחות התסמונת המטבולית ובהמשך לתסמונת הקרדיו-וסקולרית- כילייתית-כבדית-מוחית- מטבולית. ( פרוט הנושא במאמר נפרד).

## **שלבי התסמונת:**

**שלב 0:** ללא כל גורמי סיכון להתפתחות התסמונת, ללא אי-ספיקה כילייתית, ללא תחלואה תת קלינית או קלינית קרדיו-וסקולרית.

**שלב 1:** עודף רקמת שומן, או סימנים לתפקוד לקוי של רקמת השומן עם ממצאים של תנגודת לאינסולין, עם או ללא אי סבילות לסוכרים.

**שלב 2:** נוכחות גורמי סיכון מטבולים, העונים להגדרה ולקריטריונים של תסמונת מטבולית, עם או ללא פגיעה בתפקוד הכילייתי.

**שלב 3:** בנוסף לשלבים הקודמים, קיום מאורעות ותחלואה קרדיו-וסקולרית תת קלינית, כולל מעורבות של כלי הדם, לב, כליות, כבד ומח, או סיכון קרדיו-וסקולרי גבוה.

**שלב 4:** בנוסף לשלבים הקודמים, קיום מאורעות ותחלואה קרדיו-וסקולרית קלינית, כולל ביטויים קליניים של פגיעה בכלי הדם, לב, כליות, כבד, מח או סיכון קרדיו-וסקולרי גבוה מאוד.

## **פרוט שלבים 1-4:**

### **שלב 1:**

המצאות שלב זה היא 24.3% גברים, 27.1% נשים מכלל חולי התסמונת.

שלב זה מאופיין ב-2 מצבים:

**שלב 1א: המתאפיין בעודף משקל עד השמנת יתר** אשר נמדד לפי המדדים הבאים:  
BMI, W.C, WHtR

- לפי הנוסחאות הקיימות. היקף המותניים היא מדידה מדויקת יותר. עודף משקל מוגדר כאשר ההיקף בין 94-101 ס"מ גברים, 80-87 ס"מ בנשים. מעל ערכים אילו מדובר בהשמנת יתר חולנית. היחס בין היקף המותנים לגובה מדויק עוד יותר: בין 0.5-0.6 -עודף משקל, מעל 0.6-השמנת יתר.

**שלב 1ב: מאופיין בתפקוד לקוי של רקמת השומן הויסצרלי**, גם ללא עודף משקל!  
**הממצאים האופייניים:** אי סבילות לסוכרים-רמת סוכר בצום בין 100-125 מגדל,

או המוגלובין מסוכרז בין 5.7-6.4 אחוז

או רמת סוכר בין 140-199 מגדל שעתיים לאחר העמסת סוכר.

המדדים להערכת תנגודת לאינסולין, תפקוד רקמת השומן כוללים לפי הנוסחאות:

TyG index, HOMA-IR, VAI

המדדים להערכת תהליך דלקתי, אימוני כוללים:

SII.SIRI

## **שלב 2:**

**המצאות** שלב זה היא: 37.8% גברים, 37.4% נשים.

**הפתופיסיולוגיה:** עודף משקל/השמנת יתר\ תפקוד לקוי של רקמת השומן+ תנגודת לאינסולין+ פעילות מוגברת של מערכת רנין-אנגיוטנסין התורמת לספיגה מוגברת של מים ונתרן, כוץ דופן כלי הדם, ופעילות סימפטטית מוגברת+ שינויים פרוטרומבוטים+ דיספונקציה אנדותליאלית.

**הממצאים האופייניים** של שלב זה כוללים:

**א. תסמונת מטבולית** לפי הקריטריונים הבאים (3 מתוך 5 הקריטריונים):

1. היקף מותניים מעל 102 ס"מ בגברים, 88 ס"מ בנשים

2. כולסטרול "טוב" פחות מ-40 מגדל בגברים, 50 מגדל בנשים

3. עודף טריגליצרידים- מעל 150 מגדל

4. יתר לחץ דם- מעל 130 מ"מ"כ סיסטולי ו\או 80 מ"מ"כ דיאסטולי, או תחת טיפול

תרופתי.

5. סוכר בצום מעל 100 מגדל.

מדד להערכה:

CMI-CARDIO METABOLIC - ערך מעל 1.6 מצביע סבירות גבוהה להתפתחות התסמונת.  
INDEX

**ב. התפתחות אי ספיקה כיליתית** –

G1-G2\A1-A2 or G3\A1

**ג. התפתחות כבד שומני** ללא פיברוזיס\ עם דלקת ופיברוזיס-מצב הנקרא :

MASLD

המדדים לפי:

ד. התפתחות של דיסליפידמיה: כולסטרול "רע" מעל 130 מגדל  
ה. התפתחות שינויים טרשתיים בכלי הדם כפי שניתן לקבוע לפי המדד הבא:  
AIP .

ו. מרכיבים נוספים הקשורים לתסמונת המטבולית וכוללים:

1. תסמונת דום נשימה לילית
2. פעילות סימפטטית מוגברת
3. שחלות פוליציסטיות
4. אין אונות
5. סוכרת הריונית\ רעלת הריון\לידה מוקדמת\ תינוק קטן לגילו
6. מנפאזה לפני גיל 40 שנה

### שלב 3:

המצאות שלב זה: 22.4% גברים, 14.3% נשים.  
המאפיינים של שלב זה כוללים בנוסף לשלבים הקודמים התפתחות של: סוכרת סוג 2, שינויים במבנה הלב והכליות (רה-מודלינג) מחלה טרשתית תת קלינית בכלי הדם, לב, כליות, כבד, מח, וסיכון קרדיו-וסקולרי גבוה, הכולל בין השאר-  
א סוכרת סוג 2-סוכר בצום מעל 126 מגדל או המוגלובין מסוכרז מעל 6.5%, או סוכר שעתיים לאחר העמסת סוכר-200 מגדל ומעלה.

ב סימני טרשת בכלי הדם הגדולים לפי:

AIP, AI, IMT, PWV

ג.לב-הגדלה של עליה שמאלית, דיספונקציה דיאסטולית, עיבוי דופן חדר שמאל, אי ספיקה עם תפקוד שמור של חדר שמאל- שלב ב. לפי בדיקת אקו לב. שינויים טרשתיים בעורקים הכליליים לפי בדיקת:

CARDIAC CT-CAC

ד. דיסליפידמיה

ה. כליות: אי ספיקה כלייתית מתקדמת עם מיקרואלבומינוריה ועד פרוטאינוריה גלויה מסיבית. ( איבוד אלבומין מעל 30 מג ביממה). הפיני הגלומרולרי בין 15-30 מ"ל\דקה\1.73

G3b-G5\A2-A3

ו. סיכון קרדיו-וסקולרי גבוה ל-10 שנים – מתחת גיל 50 -2.5-7.5 אחוז  
גילאי 50-69 שנים: 5.0-10 אחוז  
גילאי 70 שנה ומעלה- 7.5-15 אחוז.

### SCORE 2

ז. כבד: התפתחות דלקת ופיברוזיס. מצב של:

MASH-METABOLIC DYSFUNCTION ASSOCIATED STEATOHEPATITIS

המאובחן לפי פיברוסקן ובהמשך ביופסית כבד.

## **שלב 4:**

**המצאות** שלב זה: 7.2% גברים, 6.0% נשים.

**מאפיין עיקרי:** התפתחות **מחלה טרשתית קלינית** בכלי הדם, לב, עם פגיעה תסמינית קלינית בתפקוד הלב, כליות, כבד, ומח.

שלב זה מחולק ל-2 תת שלבים:

**שלב 4 א:** ללא מחלה כלייתית סופנית וללא שחמת כבדית

**שלב 4 ב:** כולל התפתחות של **מחלה כלייתית סופנית** המחייבת דיאליזה וכולל **שחמת כבדית** מתקדמת המחייבת השתלת כבד.

**הממצאים האופייניים** בשלב זה כוללים:

**כלי דם:** הביטוי הקליני כולל:

SYMPTOMATIC ASCVD, TIA\CVA, PVD

**לב:** הביטוי הקליני כולל:

CHD, M.I, PAF, HF\m\HF

**כליות:** הביטוי הקליני כולל אי ספיקה כלייתית עם פרוטאינוריה גלויה : פינוי גלומרולרי פחות מ-15 מ"ל\דקה\1.73 מ<sup>2</sup>

G4-G5\A3

בשלב 4 ב- התפתחות של מחלה כלייתית סופנית עד דיאליזה והשתלת כליה.

**כבד:** התפתחות של פיברוזיס כבדי ועד שחמת כבד .

**סיכון קרדיו-וסקולרי גבוה מאוד** ל-10 שנים: מתחת לגיל 50: 7.5 אחוז ומעלה

גילאי 50-69 שנים: 10 אחוז ומעלה

גילאי 70 שנה ומעלה: 15% ומעלה.

**SCORE 2**

## **הגישה הטיפולית לפי השלבים השונים:**

### **שלב 0:**

**המטרה:** שמירה על אורח חיים בריא.

מטרה זאת כוללת:

\*הפסקת עישון

\* תזונה ים תיכונית עשירה בירקות, פירות, דגנים מלאים, חלבון מהצומח, דלת שומן, דלת מלח, צריכה מינימלית של קפאין ואלכוהול.

\* פעילות אירובית ותרגילי כח בצורה סדירה ורציפה.

\* שמירה על משקל גוף תקין.

\* הקפדה על שעות שינה מסודרות, להמנע מחשיפה לאור כחול ואכילה שעתיים לפני השינה.

## **שלב 1:**

**המטרה:** מניעת התפתחות גורמי סיכון מטבולים (מרכיבי התסמונת המטבולית) באילו עם עודף רקמת שומן או תפקוד לקוי שלה.

מטרה זאת כוללת:

\* אורח חיים כמומלץ בשלב 0

\* בנוסף- דיאטה דלת קלוריות, פחמימות וסוכרים. מומלץ לאמץ את דיאטת

DASH או:

צום לסירוגין.

\* אם אין תגובה מספקת (ירידה במשקל מעל 5% מהמשקל הקודם) ולאו קיימת אי סבילות לסוכרים, להתחיל טיפול תרופתי:

GLP1 -R AGONIST, GLP1\GIP-R AGONIST, GLUCAGON\GIP\GLP1-R AGONIST(RETATRUTIDE)

\* במקרים בהם טיפול תרופתי לא מספיק- ניתוח באריטרי.

\* במקרים של אי סבילות לסוכרים\טרום סוכרת, ניתן להוסיף מטפורמין לטיפול.

## **שלב 2:**

**המטרה:** מניעת התפתחות תחלואה קרדיו-וסקולרית תת קלינית באילו עם מרכיבי התסמונת המטבולית ע"י טיפול בכל מרכיבי התסמונת, עם או בלי אי ספיקה

כילייתית, עם או בלי התפתחות של

MASLD:

\* **עודף משקל\השמנת יתר:** לפי ההמלצות בשלב 1.

\* **יתר לחץ דם:** יעד לחץ הדם הוא פחות מ-130 מ"מ"כ סיסטולי, עד 120 מ"מ"כ אם ניתן, פחות מ-80 מ"מ"כ דיאסטולי, עד 70 מ"מ"כ אם ניתן. הטיפול התרופתי מבוסס

על קבוצות התרופות הבאות:

חוסמי מערכת רנין אנגיוטנסין, חוסמי תעלות סידן, משתנים.

חוסמי בטא אדרנרגי בשילוב עם חוסמי אלפא אדרנרגי כאשר קיימת פעילות מוגברת של המערכת הסימפטטית האדרנרגית.

מעכבי הקולטן לאלדוסטרון או יצור שלו במקרי יתר לחץ דם עמיד או אלדוסטרונים ראשוני.

RND-אופציה מוכחת ביל"ד עמיד.

**בחולי סוכרת , אי ספיקה כלייתית , אי ספיקת לב עם תפקוד סיסטולי שמור,**  
ניתן להוסיף תרופות מקבוצת :

SGLT2 I (סוכרת, אי ספיקה כלייתית, אי ספיקה לבבית עם תפקוד חדרי שמור)  
GLP1-R AGONIST (השמנת יתר, סוכרת)  
n.s MRAs

\***עודף טריגליצרידים-מעל 150 מגדל:** טיפול עם סטטינים, בזפיברטים (שילוב שלהם-אטוזט) עם יתרון לפנופיברט.

### **שלב 3:**

**המטרה:** מניעת התדרדרות חולים עם תחלואה קרדיו-וסקולרית תת קלינית וסיכון קרדיו-וסקולרי גבוה למחלות קרדיו-וסקולריות תסמיניות-קליניות.

\* כל הטיפולים שפורטו בשלבים 1-2

\* בחוסר תגובה לסטטינים ניתן להתחיל עם תרופות מקבוצת:

PCSK9 INHIB

\*מדללי דם-מיקרופירין

\*בחולי סוכרת שלא מגיבים לטיפול התרופתי , יש להתחיל עם אינסולין.

\*בחולי אי ספיקה לבבית עם תפקוד ירוד של חדר שמאל ניתן להתחיל עם תרופות מקבוצת:

ARNI\RAAS INHIB - כמו אנטרסטו, וכן חוסמי בטא אדרנרגי בנוסף לטיפול הקודם.

\* בפגיעה כבדית מסוג:

MASLD\MASH - מעבר לירידה במשקל, ניתן לטפל ב:

GLP1-R AGONIST

RESMETIROM

### **שלב 4:**

**המטרה:** טיפול מיטבי במחלות קרדיו-וסקולריות קליניות תסמיניות על מנת למנוע ככל הניתן הגעה

לדיאליזה, השתלת כבד, השתלת לב. עיקר הטיפול הוא במחלות קיימות, והמניעה היא מאוחרת

מידי. יש לעשות כל מאמץ לא להגיע לשלב זה ע"י טיפול בשלבים מוקדמים של התסמונת.

- עליה במינונים של כל קבוצות התרופות שפורטו בשלבים הקודמים
- יעד כולסטרול "רע" פחות מ-55 מגדל.