

## הצעת עבודת מדעי היסוד

נושא העבודה

# השפעת משק הברזל על הכבד השומני

### מגיש:

ד"ר \_\_\_\_\_

ת"ז: \_\_\_\_\_

מקצוע \_\_\_\_\_

מקום התמחות \_\_\_\_\_

מספר פנקס התמחות \_\_\_\_\_

שם המדריך ומקום עבודתו \_\_\_\_\_

מקום ביצוע העבודה \_\_\_\_\_

### מנחה ראשי:

פרוטוקול מס	גירסה	תאריך	עמוד
			עמוד 1 מתוך 9

## תוכן

1	תקציר מחקר	3
2	רקע מדעי	4
2.1	הכבד השומני	4
2.2	משק הברזל והכבד השומני	4
3	הנחות יסוד	5
4	מטרות	5
5	תוצאות צפויות וחשיבות המחקר	5
6	שיטות	5
6.1	אוכלוסיית המחקר	5
6.2	קריטריוני הכללה	5
6.3	קריטריוני אי הכללה	5
6.4	קבוצות המחקר	6
7	אופן עיבוד הנתונים	6
8	האמצעים העומדים לרשות החוקרים	7
9	הערות	7
10	חלקו של המתמחה	7
11	ביבליוגרפיה (מאמרים מייצגים בלבד)	8

פרוטוקול מס	גירסה	תאריך	עמוד
			עמוד 2 מתוך 9

## 1 תקציר מחקר

פרוטוקול מס	גירסה	תאריך	עמוד
			עמוד 3 מתוך 9

## 2 רקע מדעי

### 2.1 הכבד השומני

הכבד השומני הינו תופעה אשר שכיחותה ומימדיה המתרחבים הולכים ומתבהרים בשנים האחרונות.

- בשנת 1980 הדביקו לודוויג וחבריו<sup>1</sup> את המינוח NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS-NASH למחלת הכבד שתוארה ב- 20 נשים צעירות עם הפרעות בתפקודי כבד והיסטולוגיה של מחלת כבד אלכוהולית, ללא צריכת אלכוהול. מחלת הכבד השומני היא ספקטרום של מחלות אשר מתחיל בהצטברות שומן בתאי הכבד (steatosis), נע דרך הסננה שומנית המלווה בדלקת וכלה בשחמת כבדית ובהפטומה (steatohepatitis), ראוי לציין כי רבים מהסובלים ממחלה זו סובלים מתחלואה נלווית נוספת אשר בראשה מגיפת המאה ה-21, ההשמנה. שכיחות כבד שומני בסובלים מהשמנת יתר יכולה להגיע עד ל-80%, עם מחלה מתקדמת ב-30%-9%<sup>2,3</sup>. גם מצבים נוספים כגון: דיסליפידמיה וסוכרת מסוג 2 וביחוד תרופות וטוקסינים שונים יכולים לגרום לכבד שומני. למרות שכבד שומני נחשב מחלה שפירה במירב החולים, ביחוד בהעדר נקרוזיס של תאי הכבד ופיברוזיס, הראו 5 עבודות רטרוספקטיביות שכללו 74 חולים עם כבד שומני הפרעה בתפקודי כבד במעקב של 1-15 שנים, התקדמות היסטולוגית ב-32-50%, לצד שחמת ב-20%<sup>4-8</sup>. לפיכך, מקור העניין במחלת הכבד השומני טמון בשכיחותה הניכרת ובהשלכותיה ארוכות הטווח.

### 2.2 משק הברזל והכבד השומני

ערכי ברזל ופריטין גבוהים שכיחים בחולי כבד שומני שאינו אלכוהולי. החוקרים מאמינים ברובם שמדובר בממצא הקשור בתהליך הדלקתי בכבד ולא בגורם משמעותי לתסמונת. עם זאת הציעו פציני וחבריו, שיתכן ויש לחסר בברזל אפקט תרפואטי במחלה ע"י הורדת רמות האינסולין, הסוכר והטראנסאמינזות<sup>9</sup>. הקשר בין ברזל ואינסולין הוא מורכב, אך יתכן שהאפקט משחרר של חסר בברזל הוא הגורם לעליה במטבוליזם (SPARING EFFECT) אינסולין ולמעבר סוכר לשריר המשורטט<sup>10</sup>. לאחרונה, אפיינו עבודות שונות את תפקידו של הברזל כנדבך חשוב בתנגודת הכבדית לאינסולין ובתהליך הפתופיזיולוגי המולקולארי הגורם לפגיעה הכבדית במחלת הכבד השומני<sup>11-15</sup>.

נמצא כי הצטברות הברזל גורמת לסינתזה ואגירת כולסטרול מואצת בכבד, קשורה לחומרת מחלת הכבד השומני ואף מעודדת את הצטלקות הכבד. יתרה מזאת, מחקרים אחרים הראו כי הגבלת הברזל בדיאטה או רמות ברזל גבוהות גורמים להקלה או החמרה במחלה, בהתאמה<sup>11-16</sup>.

קשר בין שקיעת ברזל ביתר בכבד והפטומה, הודגם בשנים האחרונות<sup>17</sup>.

פרוטוקול מס	גירסה	תאריך	עמוד
			עמוד 4 מתוך 9

שם הפרוטוקול: השפעת משק הברזל על הכבד השומני

במחקר הפרוספקטיבי הבא ברצוננו לבדוק האם ישנו אפקט מגן למשק ברזל ירוד (כפי שמתבטא במרקרים כמו: המוגלובין, פריטין, טרנספרין וכד') מפני מחלת הכבד השומני שתדורג באמצעות סריקת טומוגרפיה מחשבית של הבטן.

### 3 הנחות יסוד

- א. ישנו קשר בין מידת מחלת הכבד השומני לרמות משק הברזל.
- ב. סריקת CT הינה כלי ראוי להערכת כבד שומני וממצאים אנתרופומטריים שונים כמו BMI (בספרות קיימות מספר שיטות דירוג של חומרת ההסננה השומנית לפי תמונת ה-CT: אטנואציית הכבד ב-CT, יחס טחול/כבד או הפחתת אטנואציית הכבד מזו של הטחול).

### 4 מטרות

ברצוננו להראות את הקשר הישיר בין רמות ברזל נמוכות לחומרת מחלת הכבד השומני בהנחה שהחומרה עולה עם עליית רמות הברזל ובכך לסלול דרך לטיפול עתידי אשר יכוון להורדת הברזל ובכך להאטת או אף הפיכת הנזק הכבדי.

### 5 תוצאות צפויות וחשיבות המחקר

אנו צופים כי ניתן יהיה להראות קשר ישיר בין רמות ברזל ירודות לירידה בחומרת מחלת הכבד השומני. כאמור לעיל, הוכחת קשר זה חושפת בפנינו פתח למחקר עתידי בו נוכל לבצע טיפול בכלטורים של ברזל (Desferal, Exjade) ע"מ לעכב את התפתחות המחלה הנ"ל.

### 6 שיטות

#### 6.1 אוכלוסיית המחקר

חולים מן המלר"ד או ממחלקות האשפוז אשר יעברו סריקת CT הכוללת את הבטן (ללא חומר ניגוד) ויעמדו בקריטריוני ההכללה וההחרגה המפורטים מטה יתקבלו למחקר ותוצע להם האפשרות להשתתף בו (טופס הסכמה מדעת).

#### 6.2 קריטריוני הכללה

ג. גיל < 18 שנים

ד. BMI < 25

#### 6.3 קריטריוני אי הכללה

א. קטין, אישה הרה או פסול דין

פרוטוקול מס	גירסה	תאריך	עמוד
			עמוד 5 מתוך 9

- ב. מקבל עירוויי דם באופן רוטיני
- ג. ממאירות סולידית ו/או המטולוגית ידועה
- ד. המוגלובינופתייה (לא כולל חסר G6PD) או מחלה מיילודיספלסטית
- ה. נשא צהבת ויראלית
- ו. מטופל בתרופה העלולה לגרום לכבד שומני: אמיודרון, טטראציקלין, מתוטרקסט, טמוקסיפן, HAART, סטרואידים (PO, IV במשך יותר משלושה חודשים)
- ז. צריכת אלכוהול משמעותית (מעל 120 גרם אתנול בשבוע)
- ח. מחלות כבד ראשוניות (למשל מחלות אגירה, המוכרומוטוויזיס)
- ט.  $CRP < 20$
- י. ניתוח ב-7 הימים הקודמים ל-CT
- יא. אשפוז עקב הרעלה

#### 6.4 קבוצות המחקר

החולים אשר יגויסו למחקר יחולקו לשתי קבוצות- עם וללא הסננה שומנית כאשר בכל קבוצה יהיו 37 חולים (ראה סעיף 6). לאחר חתימה על טופס הסכמה מדעת יימדד ה-BMI ותילקחנה בדיקות המעבדה הבאות (לא יאוחר מ-72 שעות מסריקת ה-CT): ספירת דם, כימיה מלאה הכוללת תפקודי כבד, פריטין, טרנספריין, ברזל, טרנספריין, ליפידים, CRP, שקיעת דם, ל"ד. לאחר קבלת כל הנתונים לגבי משתתפי המחקר נבצע אנליזה בה נבדוק את הקורלציה שבין משק הברזל למידת ההסננה השומנית (כפי שתכומת בסריקת ה-CT וגם בשיטות אבחון ודירוג תקפות נוספות הדורשות אנזימי כבד, BMI וכו').

## 7 אופן עיבוד הנתונים

גודל המדגם לצורך השוואת רמות משתנים רציפים עם משתנה דיכוטומי מחושב בהתאם לקריטריונים הבאים (לצורך החישוב, המשתנה שנלקח הוא רמת המוגלובין לעומת קיום ההסננה השומנית)- מובהקות נצפית ( $\alpha 0.05$ ), העוצמה ( $\beta-1 80\%$ ), סטיית תקן צפויה של 2.5 והפער לאיתור של 20% בין הקבוצות. לפי נתונים אלו גודל המדגם הנדרש הוא 37 איש בכל קבוצה (74 סה"כ). בהתאם להשערת המחקר ניתן להשתמש במבחן חד זנבי כאשר השוואת הממוצעים תתבצע במבחן student t. ניתוח שונות (ANOVA) ישמש אותנו לצורך בניית מודל רב משתנים כאשר המנבאים הצפויים מלבד שאלת המחקר הם משתנים דמוגרפיים, אנתרופומטריים וממצאי בדיקות דם.

פרוטוקול מס	גירסה	תאריך	עמוד
			עמוד 6 מתוך 9

שם הפרוטוקול: השפעת משק הברזל על הכבד השומני

במידה והשיטות הפרלימינאריות המתוארות לעיל יפיקו נתונים בעלי ערך, נפנה לאנליזה סטטיסטית מורכבת יותר לניתוח קורלציה בין המשתנים הרלוונטיים.

## 8. האמצעים העומדים לרשות החוקרים

מתוך סריקת CT בטן ניתן להוציא את המשתנים הבאים: חומרת ומיקום ההסננה השומנית, כמות שומן ויסרלי, כמות שומן תת עורי, גובה, משקל, BMI. השלמת בדיקות הדם תבוצע ע"י חוקר/חוקר משנה.

## 9. הערות

המחקר יתבצע כחלק מעבודת מדעי היסוד של ד"ר חליל טרביה.

## 10. חלקו של המתמחה

המתמחה יסקור יומיומית את רשימת החולים המיועדים לביצוע CT בטן, יבדוק התאמתם מבחינת קריטריוני הכללה והחרגה. הוא יחתים את החולים על טופס השתתפות בוועדה ישקלם ויבדוק את ה-BMI שלהם. בנוסף ייקח בדיקות דם נחוצות לחולים. המתמחה יעלה את רישום החולים על תוכנת ה-EXCELL. ובנוסף ילמד ויבצע הערכות השומן השונות בעזרת ד"ר לינובה.

הצעת העבודה התקבלה ע"י המועצה המדעית לפני 5 שנים לאחר שעברה וועדת הלסינקי, אולם המתמחה העדיפה לבצע עבודה קטנה יותר. כעת נמסרה למתמחה אחר.

פרוטוקול מס	גירסה	תאריך	עמוד
			עמוד 7 מתוך 9

## 11 ביבליוגרפיה (מאמרים מייצגים בלבד)

1. Ludwig J, Viggiano T, McGill D, Ott B. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc 55:434, 1980
2. Hsiao T, Chen J, Wang J. Insulin resistance and ferritin as major determinants of alcoholic fatty liver disease in apparently healthy obese patients. Int J Obes Relat Metab Disorrd 28:167, 2004.
3. Dixon J Bhathal P. O'Brien P. Nonalcoholic fatty liver disease: Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. Gastroenterology 121: 91, 2001.
4. Ratziu V, Giral P, Charlotte f, et al. Liver fibrosis in overweight patients. Gastroenterology 118: 1117, 2000.
5. Lee R, Nonalcoholic steatohepatitis: A study of 49 patients.
6. Bacon B, Farahvash M, Janney C, Neuschwander-Tetri B. Nonalcoholic steatohepatitis: An expanded clinical entity. Gastroenterology 107: 1103, 1994.
7. Powell E, Cooksley W, Hanson R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: A follow-up study of 42 patients for up to 21 years. Hepatology 11:74, 1990.
8. Harrison S, Torgerson S, Hayashi P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A clinical histopathological study. Am J Gastroenterol 98:2042, 2003.
9. Facchini F Hua N, Stoohs R. Effect of iron depletion in carbohydrate intolerance patients with clinical evidence of nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 122: 931, 2002.
10. Fernandez-Reak J, Lopez-Bermejo A, Ricart W, Cross-talk between iron metabolism and diabetes. Diabetes 51, 2348, 2002.
11. Graham RM et al. Hepatic iron loading in mice increases cholesterol biosynthesis, *Hepatology*, 2010 25:462-471
12. Mehta SR et al. Non invasive means of measuring hepatic fat content, *World J gastroenterol*, 2008 14(22):3476-3483

פרוטוקול מס	גירסה	תאריך	עמוד
			עמוד 8 מתוך 9

13. Hsiao TJ et al. Insulin resistance and ferritin as major determinants of nonalcoholic fatty liver disease in apparently healthy obese patients. *International J Obesity*, 2004 28:167-172
14. Brudevold R et al. Hyperferritinemia is associated with insulin resistance and fatty liver in patients without iron overload, *Plos One*, 2008 3(10):e3547
15. Iwasaki T et al. Serum ferritin is associated with visceral fat area and subcutaneous fat area, *Diabetes Care*, 2005 28:1486-2491
16. O'Brien J<sup>1</sup>, Powell LW<sup>2</sup>. Non-alcoholic fatty liver disease: is iron relevant Hepato Int. 2012;6(1):332-41
17. Kew MC. Hepatic iron overload and hepatocellular carcinoma. Liver Cancer. 2014;3(1):31-40.

פרוטוקול מס	גירסה	תאריך	עמוד
			עמוד 9 מתוך 9