



אוזמפיק עשוי לעצב מחדש את המוח

מתוך "נפלאות הבריאה"

עורך ומלקט: ש. אייזיקוביץ

eisikovits1@gmail.com

הגיליון מופיע באתר 'לדעת' וכן ניתן לקבלו לאימייל מדי שבוע על ידי שליחת בקשה. eisikovits1@gmail.com,

058-4852-443

אודה לכם אם תעבירו את העלון לאנשיכם או כתובות של נציג עלון. אשמח לקבל הערות מחכימות ובל"נ אשתדל להתייחס אליהם. גם רשות להדפיס / לחלק / להעתיק / לשמור. - בשעת הצורך הרשות נתונה לאמור מהדברים שבעלון אף שלא בשם אומרם. אבל הבא להדפיס וידפיס בשם אומרם. יביא גאולה לעולם. כמו כן יש אפשרות לקבל כל עלון בכל שפה כמעט שתמצאו בתרגום של ווארד.

החיבור הראשון הופיע במסגרת

'מפעל ליקוטי שמואל'

"זה היום עשה ה' נגילה ונשמחה בו"

בשעה טובה ומוצלחת, בסייעתא דשמיא, רואה אור ספר חדש ומפעים

ליקוטי שמואל – חומש בראשית

לאחר שנים של עיון, איסוף, ליקוט ועריכה, יוצא לאור ספר ייחודי המאגד – סוף מעשה במחשבה תחילה את מיטב הקטעים, המאמרים, הסיפורים והמשלים שהופיעו בעלוני פרשת השבוע בשנים האחרונות. דברי חן ושכל טוב, שנבחרו בקפידה וערוכים בטוב טעם, כדי להחיות את הלב ולהאיר את השולחן

- מתוכן הפרקים: רעיונות מאירי עיניים לפרשיות השבוע • משלים מעוררי מחשבה • סיפורים נוגעים ללב • פנינים להעשרה ולהעברה בשולחן שבת

מתאים ללימוד אישי, למסירת דבר תורה ולשיחה משפחתית

ערוך ומוגש בעמל רב על ידי הרה"ג שמואל אייזיקוביץ שליט"א

כעת למכירה במחיר שווה לכל נפש – כרך ראשון על חומש בראשית

להזמנה:

<https://dash.bookpod.co.il/product/2231>

אוזמפיק עשוי לעצב מחדש את המוח, אומרים מדענים

תרופות GLP-1 עשויות להחליף מעגלים המעורבים לא רק בתיאבון אלא גם ברגש, בתשוקה ומעבר לכך.

מאת אריאנה אונג'ונג צ'ה

אוזמפיק היה אמור להיות סיפור בטן. ואז אליסון שפירו הסתכלה על סריקות המוח. כמרצה בכירה באוניברסיטת קולורדו אנשוץ, הייתה חלק מצוות שחקר 13 בני נוער ונשים צעירות עם הפרעה הורמונלית המשפיעה על השחלות וקיבלו תרופות GLP-1. כחלק מהבדיקות לתיעוד השפעת התרופה על גופם, שפירו צילם תמונות של מוחם לפני ואחרי. היא הופתעה לגלות שינויים נרחבים. בתוך כמה חודשים בלבד, הקשרים המוחיים ברשת הבולטות, שמסייעת למקד את תשומת הלב התרבו. "לא ציפינו לראות את האפקט הזה, ואנחנו באמת לא יודעים מה זה אומר," אמר שפירו.

אוזמפיק ותרופות GLP-1 נוספות נתפסו בתחילה כפריצת דרך במטבוליזם: תרופות שפועלות כמו הורמונים לשליטה ברעב, סוכר בדם ובמשקל. אך ככל שהחוקרים חוקרים לעומק את אופן פעולת התרופות, ראיות מוקדמות מצביעות על כך ש-GLP-1 עשוי גם לשנות חלקים מהמוח. עשרות מיליוני אנשים נוטלים כעת את התרופות ברחבי העולם, מה שהפך את מה שהתחיל כטיפול בהשמנה וסוכרת למה שעשוי להיות הניסויים הגדולים ביותר במדעי המוח הבלתי מתוכננים ברפואה המודרנית.

מדענים חוקרים תרופות GLP-1 — תרופות המדמות את ההורמונים המעורבים בתיאבון, סוכר בדם ובעיכול — כדי להבין כיצד הן משפיעות לא רק על התנהגות אכילה, אלא גם על התמכרות, קוגניציה, ניוון עצבי ואפילו מוטיבציה והנאה. הקטגוריה כוללת תרופות ישנות לסוכרת שחוקרים חקרו במשך עשרות שנים; תרופות חדשות כמו אוזמפיק ווגובי, המכילות סמגלוטיד; ו-Mounjaro ו-Zepbound, שמכילים טירזפטיד — תרכובת חדשה שמכוונת הן ל-GLP-1 והן להורמון מטבולי שני הידוע כ-GIP, הבחנה שחלק מהמדענים סבורים שעשויה להיות חשובה מבחינה נוירולוגית.

המחקר המתפתח על GLP-1 הוא חלק משינוי מדעי רחב יותר מהטיפול בבריאות המוח והפיזית כתחומים נפרדים. יותר ויותר, החוקרים רואים בהם קשורים זה בזה באופן הדוק. פעילות גופנית קשורה לקוגניציה חדה יותר, זיכרון חזק יותר ותפקוד ניהולי טוב יותר לאורך חיי האדם, ככל הנראה כי היא משפרת את ההפעלה העצבית והפלסטיות — היכולת של המוח להסתגל ולארגן את עצמו מחדש. הדיאטה מפעילה השפעה משלה; אכילה מאוזנת ועשירה בחומרים מזינים נקשרה לנפח חומר אפור מוגבר ולשיפור הבריאות הנפשית. אבל לא כל ההשפעות הנפשיות המדווחות של תרופות GLP-1 היו חיוביות. ברשתות החברתיות ובמרפאות רופאים, חלק מהמשתמשים דיווחו על סוג של ערפול מוחי ואחרים על משהו רחב וקשה יותר להגדרה: השטחה רגשית מוזרה. אנשים מתארים פחות הנאה, פחות מוטיבציה, ירידה בעניין בתחביבים ואפילו ירידה בתשוקה המינית.

הדיווחים הללו מתחילים לעלות שאלות עמוקות יותר לגבי מה בדיוק התרופות האלה משנים. אם GLP-1 משנים את מערכות המוח המעורבות בתגמול, חשק ומוטיבציה, החוקרים תוהים, היכן עובר הגבול בין השקטת הדחפים ההרסניים של אדם לבין עיצוב מחדש של האישיות עצמה?

המסתורין של המנגנון

ההורמונים והקולטנים שמטרתם תרופות GLP-1 יוצרים רשת תקשורת עצומה שמתפרסת הרבה מעבר לקיבה. המערכת מופעלת באופן טבעי לאחר האכילה, ומסייעת לווסת רעב, סוכר בדם ועיכול — אך הקולטנים שלה גם מפוזרים ברחבי הגוף, כולל בלב ובעומק המוח. מדענים עדיין בשלבים הראשונים של חקירת האופן שבו תרופות GLP-1 משפיעות על רשתות עצביות. מכיוון שהתרופות הן מולקולות יחסית גדולות, החוקרים אינם בטוחים כמה מהן יכולות לעבור את מחסום הדם-מוח, ממברנה מגוננת שמגנה על המוח מזרם הדם. אי-הוודאות הזו העלתה שאלה רחבה יותר: האם התרופות פועלות ישירות על המוח, או שהן מעצבות מחדש את מערכת העצבים בעקיפין יותר על ידי הפחתת דלקות, שיפור חילוף החומרים והקלה על הלחץ על הגוף?

החוקרים חושדים ששניהם עשויים להיות נכונים. מחקרים מסוימים מציעים שהתרופות מסייעות בהפחתת דלקת שעלולה לפגוע בנוירונים לאורך זמן, בעוד שמחקרים אחרים מצביעים על כך שהתרופות עשויות לסייע לתאי המוח לשרוד ולתפקד בצורה יעילה יותר.

עוז על GLP-1

אחת התיאוריות המובילות היא שתרופות GLP-1 עשויות להפחית דלקת במוח. החוקרים סבורים שהתרופות יכולות להרגיע תאי חיסון פעילים מדי, שכאשר מופעלים שוב ושוב, עלולים לתרום לנזק ולהידרדרות קוגניטיבית לאורך זמן. מדענים אחרים חושדים שהתרופות עשויות לפעול ישירות יותר על תאי המוח עצמם, ולעזור להם לתפקד ביעילות רבה יותר ולעמוד בפני לחץ. שני ההשפעות הללו עשויות להתרחש בו זמנית.

חוקרים גם חוקרים האם תהליך זה מתחיל במעי ולא במוח. הורמוני GLP-1 הטבעיים מתקשרים עם המוח דרך עצב הואגוס, מסלול האיתות הארוך שמחבר בין מערכת העיכול לגזע המוח ומנחה תחושות של רעב ושובע. מדענים חושדים שאותם מעגלים במערכת העיכול-מוח עשויים גם להשפיע על מצב הרוח, החשק והקוגניציה.

התמכרות ורצון לחיווט מחדש

הרבה לפני שאופרה ווינפרי ומשפיעני הרשתות החברתיות סייעו להפיץ את תרופות GLP-1 לפופולריות, הרופא-מדען לורנצו לג'יו חקר אותן כטיפול אפשרי להתמכרות. לאחר שראתה מחקר משנת 2013 בשוודיה שהראה כי מכרסמים שקיבלו תרופה דומה ל-GLP-1 צורכים פחות אלקהול, לג'יו — המנהל הקליני וסגן המנהל המדעי במכון הלאומי להתמכרות לסמים במכון הלאומי לבריאות — שיחזר על הממצאים ומאז חוקר זאת.

לג'יו וצוותו בנו בר מדומה שבו המשתתפים נחשפים לרמזים הקשורים לאלקהול — ריחות, מראות וטריגרים נוספים הקשורים לחשק — בעוד שהתגובות הפיזיולוגיות וההתנהגותיות שלהם נמדדות בזמן אמת. המשתתפים גם נעים בסביבות מציאות מדומה, כולל סימולציית קפיטריה שבה מתבקשים לבחור מזון, מה שמאפשר למדענים לחקור כיצד הרצון וקבלת ההחלטות עשויים להשתנות תחת השפעת התרופות.

חוקרים יודעים מזה זמן רב שהתמכרות קשורה להיפראקטיביות במעגלי מוח הקשורים לתגמול, חשק וחיזוק. מדענים חושדים שתרופות GLP-1 עשויות לדכא את מערכות התגמול המונעות על ידי דופמין במוח, שקובעות מה מרגיש מהנה ושווה לחזור עליו — מה שעשוי להפחית את הדחפים הללו. הם גם חוקרים האם התרופות משפיעות על האמיגדלה, המסייעת לווסת פחד, לחץ ועיבוד רגשי.

אלי לילי, שמייצרת טירזפטיד תחת שמות המותג Mounjaro ו-Zepbound, השיקה ניסוי קליני גדול שצפוי להסתיים עד סוף השנה או תחילת השנה הבאה, שבו בודק האם התרופה יכולה לסייע בטיפול בהפרעת שימוש באלקהול.

מספר מחקרים מרכזיים הבודקים תרופות GLP-1 על תלות בניקוטין, הפרעות שימוש באופיאטים וקוקאין, התמכרות להימורים ואכילה כפייתית נמצאים גם הם בעיצומם. "אלו זמנים מאוד מרגשים, אבל אנחנו לא מבינים לגמרי איך זה עובד", אמר לג'יו.

רבים מהמטופלים תיארו שקט של "רעש אוכל" — המשיכה המנטלית המתמדת לאכילה שרבים חיו איתה במשך שנים. אבל אותם מנגנונים שמפחיתים חשקים הרסניים יכולים גם לדכא רצונות בריאים, שינוי שחלק מהתרופות דיווחו עליו.

"אם חושבים על זה מנקודת מבט של הישרדות, חלק מההתנהגויות הבסיסיות כמו אכילה ומין עלולות להיות מושפעות", אמר לג'יו. עם זאת, הוא ציין, מנהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA) בחן שוב ושוב נתוני בטיחות זמינים ולא הגיע למסקנה שמדובר בבעיה רחבת היקף.

החידה הקוגניטיבית

סוף 2025 הביא מכה משמעותית לאחת התקוות השאפתניות ביותר סביב תרופות GLP-1. לאחר שנים של ספקולציות כי GLP-1 עשוי לסייע להאט את מחלת האלצהיימר, נובו נורדיסק הודיעה בשנה שעברה כי ניסוי קליני גדול של שלב III לא הראה שהתרופה האטה משמעותית את הירידה הקוגניטיבית והתפקודית אצל מטופלים.

המחקר היה גדול, מתוכנן בקפדנות ונחשב למבחן רציני האם תרופות GLP-1 יכולות לשנות את מהלך אחת המחלות ההרסניות ביותר של ההזדקנות. עבור חוקרים רבים, התוצאות נראו כסוגרות את הדלת לאחת השאיפות הגדולות ביותר סביב התרופה. אבל עמוק בנתונים היו רמזים לתקווה.

אהרון בורשטיין, מדען מקרן גילוי התרופות לאלצהיימר שלא היה מעורב בניסוי נובו נורדיסק, הבחין בשינויים עדינים בסמנים הביולוגיים שנמצאים בנוזל המוח השדרה — כולל אלה הקשורים לדלקת עצבית ולניוון עצבי. השינויים היו צנועים, כ-10 אחוזים, אך מספיקים כדי למשוך את תשומת לב החוקרים.

הממצאים משתלבים בשינוי רחב יותר שכבר מתרחש במחקר האלצהיימר: הכרה גוברת בכך שטיפול יעיל עשוי לדרוש התבוננות מעבר להצטברות חלבוני עמילואיד וטאו, ששלטו בתחום במשך עשרות שנים.

מחקרים מוקדמים יותר של הדמיית מוח הציעו גם כי תרופות GLP-1 עשויות להאט את אובדן נפח המוח באזורים כמו האונות הקדמיות, הטמפורליות והפריאטליות — אזורים המעורבים בתכנון, זיכרון, רגש ואינטגרציה חושית. כעת, חוקרים מסוימים מתחילים לתהות האם התרופות עדיין משפיעות על השפעות ביולוגיות משמעותיות אך פשוט ניתנו מאוחר מדי כדי להביא לשיפור קליני ברור. יותר ויותר, מדענים שוקלים האם תרופות GLP-1 עשויות להיות יעילות יותר מוקדם יותר — אולי לא כטיפול לאלצהיימר מבוסס, אלא כאמצעי לעכב או למנוע את המחלה.

טד דוסון, פרופסור למחלות נוירודגנרטיביות בבית הספר לרפואה של אוניברסיטת ג'ונס הופקינס, אמר שחשיבה דומה חלה גם על מחקרים על מחלת פרקינסון. כמעט לפני עשור, מחקרים על בעלי חיים הצביעו על GLP-1 שיכולים לסייע בפרקינסון, אך ניסוי קליני עדכני לא הראה השפעה כללית. עם זאת, הוא סבור שייתכן שחוקרים חריכו את המינון ואמר שיש דיבורים על בדיקת מינון גבוה יותר אצל מטופלים צעירים.

הגבול הפסיכיאטרי

ככל שהתגברו עדויות לכך שדלקת, חילוף חומרים ובריאות הנפש עשויים להיות קשורים הרבה יותר ממה שהמדענים האמינו בעבר, החוקרים התעניינו במטופלים שאומרים שתרופות GLP-1 1 נראות כמקל על חרדה, חשיבה כפייתית ומצוקה רגשית.

דניאל דרוקר, חוקר מאוניברסיטת טורונטו וחלוץ תרופות GLP-1 שמקבל מימון ממספר יצרניות תרופות, אמר כי החוקרים חוקרים את התרופות במגוון מצבים פסיכיאטריים ונירולוגיים, אך אף אחת מהן לא אושרה להן.

"יש לנו כל כך הרבה דיווחים אנקדוטליים: הם טופלו בסוכר בדם, ואז הרגישו הרבה יותר מאושרים. או שהם לקחו מנה אחת של התרופה, והערפול המוחי שלהם התפזר," אמר.

מחקרים מוקדמים בבעלי חיים ומחקרים תצפיתיים בבני אדם רמזו על השפעות אפשריות של נוגדי דיכאון ואנטי-חרדה, אם כי מדענים מזהירים שהראיות עדיין ראשוניות.

יש גם עניין גובר בסכיזופרניה. תשומת הלב הראשונית התמקדה בעיקר בכמה תרופות אנטי-פסיכוטיות גורמות לעלייה חמורה במשקל ולתפקוד מטבולי לקוי, מה שהופך את תרופות GLP-1 לשימושיות פוטנציאלית לניהול תופעות הלוואי הללו. אך חוקרים החלו לשאול האם התרופות עשויות להשפיע על סכיזופרניה באופן ישיר יותר על ידי הפחתת דלקת ושינוי אופן התקשורת של המוח.

וכאשר מיליוני אנשים ממשיכים לדווח על ערפול מוחי, חרדה, דיכאון ובעיות קוגניטיביות זמן רב לאחר שהחלימו מהדבקה בקורונה, החוקרים חושדים שדלקת מתמשכת עשויה לשחק תפקיד. ניסויים קליניים גדולים מתבצעים כעת, שבודקים האם תרופות כמו טירזפטיד יכולות להקל על התסמינים הללו.

גיל ההתבגרות והמוח

חלק מהרמזים הראשונים לכך שתרופות GLP-1 עשויות לשנות את המוח הופיעו כמעט במקרה, דרך מחקר על הפרעה הורמונלית שפוגעת באחת מכל עשר נשים בארה"ב. בעבר נקראה PCOS וכיום נקראת יותר ויותר תסמונת השחלות המטבולית הפוליאנדוקרינית, או PMOS, ההפרעה האנדוקרינית המורכבת עלולה לגרום לתפקוד הורמונלי לקוי, חריגות מטבוליות וצמיחת רקמות לא תקינות שיכולות להשפיע על הפוריות.

באוניברסיטת קולורדו אנשוץ, אנדוקרינולוגית ילדים מלני קרי חקרה האם התרופות יכולות לסייע למתבגרים עם המצב על ידי הפחתת עודף משקל וייצוב רמות הסוכר בדם. ככל שהניסוי של קרי התקדם, עמיתה שפירו החל לסרוק את מוחות המשתתפים, בחיפוש אחר שינויים נירולוגיים שעשויים ללוות את השינויים המטבוליים.

מה שמצאה הפנה את החוקרים לאפשרות חזקה יותר: שההפרעה עשויה לכלול תפקוד לקוי בהיפותלמוס, אזור מוחי קטן אך חזק שמסייע לווסת רעב, לחץ, שינה והורמונים. האזור מכיל גם ריכוז גבוה של קולטני GLP-1.

הסריקות הראו קישוריות מוגברת בין אזורים מסוימים במוח, אך החוקרים מזהירים שהמדע עדיין בשלבים מוקדמים. הם עדיין מנסים להבין כיצד שינויים שנראים בסריקות דימות מתורגמים למחשבה, התנהגות ובריאות מוח לטווח ארוך.

ובילדים ובני נוער, השאלות הופכות למורכבות עוד יותר. אצל מבוגרים, רבות מההשפעות של תרופות GLP-1, כולל ירידה במשקל, נראות הפיכות. אך מדענים עדיין אינם יודעים מה המשמעות של התרופות הללו עבור המוח המתפתח שפגיע במיוחד לגירויים חיצוניים.

"אנחנו לא יכולים להניח שמה שמבוגרים עושים ואיך שהם מגיבים יהיה איך מתבגרים יגיבו," אמר שפירו.

התמונות מהמחקר של שפירו הן תחילתו של מה שהיא מקווה שיהיה מאגר נתונים רחב יותר, במיוחד על ילדים ו-GLP-1, כדי לקבוע האם חלק מהשינויים העצביים שנצפו בהם עשויים להיות עמידים יותר. "המבחן האמיתי הוא כיצד השפעות המוח נשמרות כאשר מפסיקים את הסמים למתבגרים," היא אמרה.

המשתתפת במחקר, גרייס המילטון, בת 28 מחוץ לדנבר, ירדה מעל 100 פאונד עם GLP-1, ורמות הטסטוסטרון שלה מוסדרות יותר. היא המשיכה לקחת GLP-1 אחרי שהחלה אותם בתחילת שנות ה-20 שלה ואמרה שהיא שמה לב לכמה שינויים במוח, גם אם קשה לזהות את הסיבה המדויקת. היא לקחה מגוון נוגדי דיכאון מאז שהייתה נערה, אבל מאז שהייתה על GLP-1, היא כבר לא צריכה אותם ועברה מלהיות שותה חברתית לחוסר רצון לשתות בכלל. "כנראה הייתי מהמר שזה לא סתם צירוף מקרים," אמר המילטון.